

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFECCIÓN Y ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN EL PACIENTE
CON PSORIASIS EN TRATAMIENTO BIOLÓGICO

ANA ISABEL SÁNCHEZ MOYA
Abril 2012

Memoria de Investigación presentada por

Ana Isabel Sánchez Moya

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

Por la Universidad Autónoma de Madrid

Trabajo dirigido por

Dr. Esteban Daudén Tello

Profesor titular de Dermatología en la Universidad Autónoma de Madrid



Esteban Daudén Tello, profesor titular del Departamento de Dermatología de la Universidad Autónoma de Madrid

INFORMA:

Que la presente Tesis doctoral, titulada “INFECCIÓN Y ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN EL PACIENTE CON PSORIASIS EN TRATAMIENTO BIOLÓGICO” ha sido realizada bajo mi dirección por Ana Isabel Sánchez Moya, estimando que se encuentra concluida y en condiciones de ser presentada y defendida públicamente para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, firmo la presente autorización en Madrid a 16 de Abril 2012

Dr Esteban Daudén Tello

Departamento de Dermatología y Venereología
Universidad Autónoma de Madrid
Hospital Universitario de la Princesa
Madrid 28006-ESPAÑA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más profundo agradecimiento al Dr. Esteban Daudén, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Gracias por su apoyo y confianza en mi trabajo, y por su disponibilidad y generosidad para compartir su extensa experiencia sobre la psoriasis.

Al Dr García Almagro maestro, que ha hecho que vea a través de sus ojos la dermatología como especialidad médica y quirúrgica apasionante. A mis compañeros de trabajo del Servicio de Dermatología del Hospital Virgen de la Salud, en especial a Rebeca, gracias por su espíritu incansable y ánimos.

A Nacho por su desinteresado trabajo e inestimable ayuda, de él he aprendido mucho sobre el rigor científico y actitud crítica. A Cristina Carazo por sus valiosas aportaciones en la elaboración de este proyecto.

A Patricia por su incalculable ayuda y por las interminables conversaciones sobre la base de datos más colorida jamás realizada, gracias por su paciencia.

A los técnicos del laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario la Princesa por su dedicación a este trabajo y su colaboración.

Al grupo de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología, por su generosidad y confianza depositada.

A mis amigos, por sus ánimos, risas y compañía que me han animado a finalizar todos mis proyectos.

A mi compañero de aventuras Álvaro, autor de las ilustraciones. Su paciencia, comprensión y apoyo, han sido los que han hecho posible este trabajo.

En especial a mis padres, Loli y Francisco, por su apoyo y por marcarme el rumbo en todo momento, y a quienes he tenido la suerte de tener como ejemplo a seguir. A mi hermana, mi modelo, ejemplo de tenacidad y sacrificio, gracias por la compañía, y por esas tardes interminables haciendo tesis.

A todos ellos,

Gracias

Dedicado a mis padres, mi hermana y a Álvaro.

Mis ejemplos, mis pilares.

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS	1
II. RESUMEN	3
III. INTRODUCCIÓN	7
1. Psoriasis y Tratamientos biológicos	7
2. Riesgo de enfermedad tuberculosa con fármacos biológicos	12
2.1 Respuesta inmunológica TNF- α e IL 12 y 23 frente a la tuberculosis	12
2. 2 Fármacos biológicos y riesgo de tuberculosis	16
3.Cribado de tuberculosis o infección latente tuberculosas	22
3.1 Historia clínica	22
3.2 Estrategia de diagnóstico de infección latente tuberculosa	22
3.2.1. <i>La prueba de la tuberculina</i>	25
3.2.2 <i>Técnicas serológicas in vitro de Interferón-Gamma Release Assays</i>	40
3.2.3 <i>Diagnóstico de ILTB en paciente inmunosuprimido (PT VS IGRA)</i>	49
3.2.4 <i>Radiografía de tórax</i>	54
3.3 Clasificación de tuberculosis y estrategia diagnóstica de enfermedad	55
4. Protocolos de Prevención del Riesgo de tuberculosis en candidatos a tratamiento biológico	64
5. Guías clínicas en el paciente con Psoriasis	68

IV. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	75
V. MATERIAL Y MÉTODOS	78
1. Estudio en población A	78
2. Estudio en población B	83
3. Búsqueda Bibliográfica	88
VI. RESULTADOS	89
1. Resultados Población A	
1.1 Características epidemiológicas y generales de la muestra	89
1.2 Datos obtenidos en la cohorte de expuestos a biológicos referentes a tuberculosis.	92
1.3 Cumplimiento de las recomendaciones en el despistaje de ILTB	95
2. Resultados Población B	
2.1 Características epidemiológicas y generales de la muestra	97
2.2 Enfermedad tuberculosa en la muestra	101
2.3 Infección latente tuberculosa	104
2.4 Variables asociadas a la positividad de la prueba de la tuberculina	108
2.5 Quimioprofilaxis	112
2.6 Estudio de la reproductibilidad de la prueba tuberculina	123
VII:DISCUSIÓN	128
1. Tasas de tuberculosis y de infección latente en el paciente psoriasis en tratamiento biológico	128
2. Seguimiento de las recomendaciones de las guías clínicas	145

3. Quimioprofilaxis con isoniacida en pacientes con psoriasis.	147
Seguridad y eficacia	
4. Reproductibilidad de la prueba tuberculina en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico	153
VIII. CONCLUSIONES	160
IX. BIBLIOGRAFÍA	162
X. ANEXO I . Publicaciones	188

I. ABREVIATURAS

I. ABREVIATURAS

BSA: Body Surface Area

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

DLQI: Dermatology Life Quality Index

TB: tuberculosis

ILTB: infección latente tuberculosa

PT: prueba de la tuberculina

Re-PT: booster o prueba de tuberculina de refuerzo

BCG : Bacilo Calmette Guerin

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

IL: interleucina

CSA: ciclosporina

MTX: Metotrexato

EFA: Efalizumab

INF: infliximab

ADA: adalimumab

ETN: etanercept

UTK: ustekinumab

EMA: European Agency for the Evaluation of Medical products

ESAT-6: early secretory antigen target-6

CFP-10: culture filtrate protein 10

IGRA: interferon gamma release assays

INF- γ : interferon- gamma

QFT-TB: QuantiFERON®-TB Gold in-Tube

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

AEDV: Academia Española de Dermatología y Venereología

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios

FDA: Food and Drug Administration

SNS: Sistema Nacional de Salud

BIOBADADERM: Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Dermatológicas.

NICE: Salud National Institute for Health and Clinical Excellence

BIOBADASER: Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas.

NICE: Salud National Institute for Health and Clinical Excellence

BIOBADASER: Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas.

NICE: Salud National Institute for Health and Clinical Excellence

II. RESUMEN

II. RESUMEN

Introducción

El factor de necrosis tumoral α (TNF) y las interleukinas 12 y 23 son citoquinas proinflamatorias que tienen un rol crucial en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinflamatorias, tales como la psoriasis y la artritis psoriasica. El uso de terapias dirigidas al bloqueo de estas citocinas, los llamados “fármacos biológicos”, no solo ha supuesto una indudable mejora en la eficacia en los tratamientos hasta ahora disponibles, sino que además ha proporcionado una mejora en la calidad de vida del paciente con psoriasis.

La activación de los receptores de estas citoquinas juega un rol muy importante en la formación del granuloma y contención de la tuberculosis (TB).

En otras patologías como en la artritis reumatoide, se ha descrito con el uso de dichas terapias un aumento en el riesgo de la reactivación de la infección latente tuberculosa (ILT), lo que obliga a descartar o confirmar la infección en el comienzo y durante el seguimiento de este tipo de terapias. Dado el escaso número de pacientes dermatológicos estudiados en las publicaciones previas, y con la finalidad de obtener un mejor conocimiento para la prevención de la enfermedad tuberculosa en los pacientes con psoriasis, hemos considerado necesario realizar un trabajo con los siguientes objetivos.

Principales

- a) Describir la incidencia y características de la enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico.
- b) Evaluar el riesgo asociado de tuberculosis en una amplia muestra de pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos, frente a un grupo control de expuestos a otros tratamientos clásicos inmunosupresores.
- c) Conocer la prevalencia de infección latente tuberculosa en el estudio basal de los pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica, describir sus características y detectar las posibles variables que puedan influir en el resultado de la prueba de la tuberculina.
- d) Describir el seguimiento de las recomendaciones actuales para una prevención y manejo adecuado del riesgo de tuberculosis.

Secundarios

- e) Analizar el valor protector de la isoniacida en el tratamiento de la infección latente tuberculosa, así como su toxicidad.

- d) Investigar la reproductibilidad de los resultados de la prueba de la tuberculina en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico.

Material y métodos:

Para la consecución de los objetivos principales, se diseñó un estudio observacional retrospectivo a partir de los datos incluidos en el estudio de cohortes multicéntrico de la base de datos de BIOBADADERM (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Dermatológicas). Una de las cohortes está formada por todos los pacientes psoriásicos que inician una terapia biológica [incluyendo Infliximab (INF), etanercept (ET), efalizumab (EFA), adalimumab (ADA), y ustekinumab (UTK)]. La cohorte de control la constituyen los pacientes psoriásicos que inician un tratamiento sistémico no biológico (metotrexato, ciclosporina o acitretino). Se realizó un análisis de incidencia de enfermedad tuberculosa sobre ambas cohortes y, específicamente, se efectuó sobre la cohorte de expuestos un análisis de la prevalencia de ILTB, y una valoración del grado de seguimiento de las recomendaciones actuales sobre prevención del riesgo de tuberculosis en pacientes candidatos a terapia biológica.

Para la consecución de los objetivos secundarios, se utilizó la línea de investigación existente en la Unidad Monográfica de Psoriasis del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa (área sanitaria 2 de Madrid, España). Mediante un estudio ambispectivo, abierto, no randomizado, se llevó a cabo la descripción de los factores relacionados con la infección latente tuberculosa y de la eficacia de su tratamiento, así como de los efectos adversos derivados de ésta. Además, se realizó un ensayo clínico prospectivo para la descripción de la reproductibilidad de la PT, sometiendo a todos los pacientes, incluidos los diagnosticados de infección latente tuberculosa previa, a una nueva prueba de la tuberculina durante el tratamiento biológico en el año 2010 – 2011.

Resultados.

En el primer estudio de un total de 1425 pacientes registrados en BIOBADADERM, se incluyeron 793 (56%) pacientes en la cohorte de expuestos a tratamiento biológico, y 632 (44%) en la cohorte de controles.

Previo tratamiento biológico, fueron diagnosticados de ILTB 163 pacientes (20,5%), en su mayoría varones (74%), con una edad media de 49,1 años (DS 11). El tiempo total en riesgo de exposición para la cohorte de biológico fue de 2745 pacientes-año (p-a) y se registraron cuatro

pacientes con enfermedad tuberculosa, lo que supone una tasa de incidencia de 146 / 100.000 (p-a) (IC 95% 55-389). En el grupo control, hasta la finalización de la recogida de datos, el tiempo de seguimiento fue de 975 p-a. En esta cohorte no se encontró ningún caso de enfermedad tuberculosa. El despistaje de ILTB se realizó en el 83% de la muestra de expuestos. El motivo más frecuente de incumplimiento de las recomendaciones fue la ausencia de booster (43,3%). De los 163 pacientes diagnosticados de ILTB realizaron tratamiento con isoniacida 140, es decir, el 85,9% del los que lo precisaban.

En el estudio realizado para la consecución de los objetivos secundarios se incluyeron un total de 172 pacientes con psoriasis en tratamiento biológico (61% varones, edad media 44,6 años DS 15). El tiempo total en riesgo de exposición fue de 388,4 p-a (tiempo medio de exposición de 27 meses). Se diagnosticaron de ILTB basal a un total de 42 pacientes lo que supone una prevalencia puntual de 24,4%. A lo largo del estudio, 51 pacientes (29,7%) tuvieron al menos una PT positiva. Se estableció una relación significativa entre una PT positiva y ser varón, presentar antecedente de contacto tuberculoso conocido (RR 2,6) o tener más edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los valores de severidad PASI, BSA basales y el tamaño de la intradermoreacción.

Cincuenta pacientes realizaron tratamiento con isoniacida 300mg/día cuatro semanas antes de iniciar la terapia biológica. El 96% completaron el tratamiento (tiempo medio 8,5 meses rango 2-9). A los tres meses de tratamiento biológico, se observó un aumento significativo de las enzimas hepáticas entre los pacientes que realizaban quimioprofilaxis 14/50 (28%) comparado con el grupo que solo era tratado con biológicos 8/119 (6,7%). Dos pacientes suspendieron el tratamiento quimioprofiláctico por hepatotoxicidad y disestesias. Ningún paciente de los que realizó quimioprofilaxis presentó reactivación tuberculosa (media de seguimiento de 27 meses DS 19). En 87 pacientes evaluamos la mejoría entre los valores PASI y BSA basales y los valores alcanzados a los tres meses de tratamiento biológico. No hemos observado que el uso isoniacida interfiera en la respuesta clínica al tratamiento biológico.

De 116 pacientes a los que nuevamente se les repitió la PT durante la administración del tratamiento biológico, el 88,1% mantiene el mismo resultado. El valor medio del test basal en el total de la muestra pasó de 4,43 mm a 4,28 mm con fármaco biológico. Se observaron 7 nuevas positivizaciones durante el tratamiento biológico. Una de ellas correspondió a una linfadenitis tuberculosa. En pacientes con PT inicialmente positiva los fenómenos de negativización, una vez que la PT inicial fue >10 mm, son escasos (17,2%). Se destaca que no negativiza ningún paciente que alcanzó los 15 mm en el PT basal. El coeficiente de correlación interclase hallado entre las

dos mediciones fue del 0,71% excluyendo a los pacientes que inicialmente obtuvieron resultados negativos.

Finalmente exponemos un caso de una paciente sana, de 28 años de edad, sin datos de infección latente en el cribado basal y que en el transcurso de tres años y medio presentó dos episodios de tuberculosa activa.

Conclusiones

- La prevalencia de infección latente tuberculosa en el paciente con psoriasis candidato a tratamiento biológico en España se encuentra entre el 20,5% y el 24,4% según las dos poblaciones estudiadas. Hemos establecido una relación significativa entre una prueba de la tuberculina positiva y el antecedente de contacto tuberculoso conocido, sexo varón y mayor edad. No hemos observado correlación entre la puntuación de la escala PASI basal y la positivización o el tamaño medio de la induración de la prueba de la tuberculina.
- Los pacientes con psoriasis expuestos específicamente a los tratamientos biológicos parecen presentar un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa que los pacientes expuestos a tratamientos inmunosupresores clásicos. Todos los casos de tuberculosis encontrados en nuestro trabajo estuvieron relacionados con el uso de anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab) presentando la mayoría cuadros extrapulmonares.
- Se ha observado un porcentaje significativo de fallos en la monitorización sistemática del riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes psoriasis candidatos a tratamiento biológico. Los motivos más frecuentes de incumplimiento de las recomendaciones fueron: la ausencia de booster, seguido de la falta de radiografía de tórax.
- El tratamiento de la infección latente tuberculosa con isoniacida 300mg/día y 10mg/día de piridoxina durante nueve meses ha demostrado ser eficaz y presenta un buen perfil de seguridad y tolerancia, a excepción de una ligera y reversible elevación de las transaminasas.
- La prueba de la tuberculina ha resultado ser una herramienta asequible y de utilidad para el diagnóstico de la infección latente tuberculosa y/o enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico.

III. INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

1. PSORIASIS Y TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

La psoriasis es una enfermedad autoinflamatoria de curso crónico y recurrente que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

Dado el carácter no curativo de las opciones terapéuticas existentes, el objetivo terapéutico consiste en cumplir con unas expectativas razonables de calidad de vida en un porcentaje significativo de pacientes, siempre que no se genere una toxicidad aguda o acumulativa órgano específica (dependiente de dosis).

En España los tratamientos sistémicos clásicos más utilizados son la fototerapia, acitretino, ciclosporina y metotrexato. Estos tratamientos están asociados a efectos potencialmente graves, sobre todo en terapia a largo plazo.⁽¹⁾ Además, una de las realidades, es que a pesar de que existen diferentes tratamientos sistémicos clásicos, estos no responden a las necesidades de los pacientes ⁽²⁾. En la Tabla 1 se exponen las indicaciones de tratamiento sistémico.

Desde hace aproximadamente 8 años se han incorporado a las opciones terapéuticas, los fármacos biológicos, moléculas dirigidas selectivamente a mediadores claves en la patogenia de la psoriasis.

Los fármacos biológicos son moléculas elaboradas mediante tecnología recombinante de ADN. Bloquean de manera selectiva mecanismos específicos moleculares, inhibiendo de forma específica la activación y maduración de la célula presentadora de antígenos, la activación y proliferación de linfocitos. Evitando la migración de los linfocitos a la piel, y la liberación de citocinas implicadas en la angiogénesis, hiperproliferación queratinocítica y la formación de la placa epidérmica.

Indicaciones de tratamiento sistémico para la psoriasis
<p>Formas extensas (BSA > 5-10 %), o PASI > 10,</p> <p>Localizaciones especiales: áreas visibles, limitación funcional (palmoplantar, genital)</p> <p>Percepción de gravedad subjetiva (DLQI > 10),</p> <p>Eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa</p> <p>Artropatía psoriásica</p>

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento sistémico para la psoriasis

Actualmente existen comercializados en España cuatro agentes biológicos aprobados por la EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical products) para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada-grave: una proteína de fusión anti TNF α (etanercept), dos anticuerpos monoclonales anti TNF α : infliximab (quimérico) y adalimumab (humano) y un anticuerpo monoclonal anti interleucinas 12-23 (ustekinumab). Figura 1

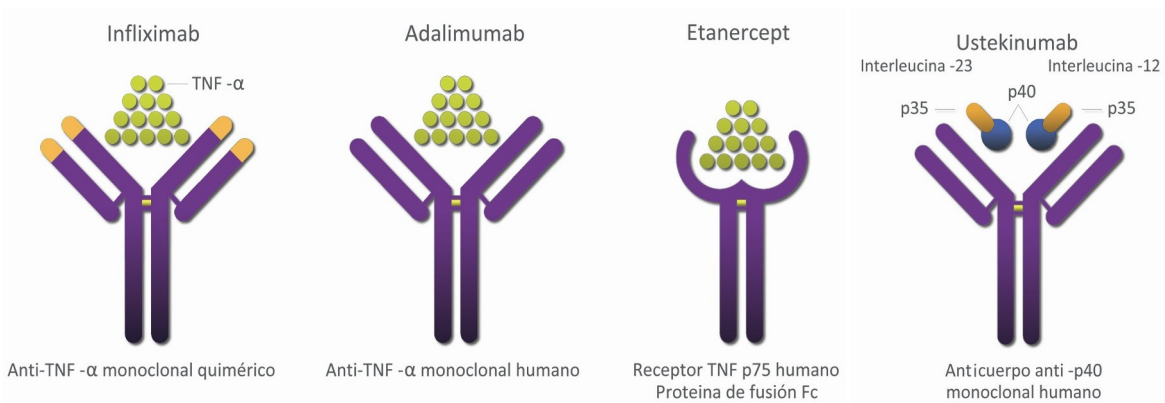


Figura 1. Naturaleza de los fármacos biológicos comercializados en España

La Agencia Europea del Medicamento aprueba los agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa del adulto, cuando el tratamiento sistémico convencional no resulta efectivo o no puede administrarse por efectos adversos o existen contraindicaciones a otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o fototerapia.

La elección del tratamiento biológico debe ser individualizada, teniendo en cuenta factores tales como la presencia de enfermedades concomitantes, artropatía psoriásica, edad y peso del paciente y riesgo de posibles efectos adversos, así como las características de la enfermedad, desde un punto histórico (tratamientos previos) y del grado de actividad de la psoriasis en el momento de la prescripción.

En la actualidad, y dada la experiencia clínica acumulada, se comienza a plantear la posibilidad de mantener los tratamientos biológicos de forma continua (siempre que se mantenga una respuesta) preferible a los tratamientos intermitentes, siempre y cuando el paciente reúna una serie de características:

- Pacientes con historia previa de actividad mantenida de la enfermedad con escaso control terapéutico (o contraindicación/efecto adverso), durante 6 meses o más al año, en el transcurso de uno o más brotes.

-Pacientes que presentan buena respuesta al tratamiento pero que son muy dependientes del mismo, por la rapidez de las recaídas (recaídas en dos meses o menos).

-Pacientes en quienes la pérdida de respuesta conlleva una afectación importante desde el punto de vista psicológico o de calidad de vida.

-Pacientes con afectación articular.

La presencia de comorbilidades con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular podría ser un factor a tener en cuenta en la decisión de instaurar tratamiento continuo.

Fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis en España:

Cabe destacar que el Efalizumab (anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti CD11), fue el primer fármaco biológico aprobado en febrero del año 2003 para el tratamiento de la psoriasis severa. En el año 2009 se suspendió su comercialización por la EMEA basándose en tres casos descritos de leucoencefalopatía multifocal progresiva probablemente asociada a la administración de dicho fármaco.(3)

Caso distinto del Alefacept (Amevive®) aprobado su uso para la psoriasis vulgar en enero 2003 y que no está comercializada en España pero sí es utilizada en otros países como Canadá y EEUU. Su naturaleza es una proteína de fusión humana que se une al CD2 (célula T) para impedir el reconocimiento del antígeno, bloqueando la interacción CD2 con su ligando LFA3, la cual tiene un papel importante en la activación de los linfocitos T.

Etanercept

Etanercept (Enbrel®, Wyeth) es una proteína de fusión recombinante completamente humana, construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano TNFR2 (p75) y la fracción constante de una inmunoglobulina (IgG1). Su uso fue aprobado en psoriasis en el año 2004 EMEA 28/09/2004, FDA 24/09/2004.

Mecanismo de acción: se une de forma reversible y competitiva al TNF alfa circulante y actúa como transportador y antagonista, lo secuestra y lo vuelve biológicamente inactivo, solo bloquea significativamente la forma soluble trimérica del TNF α . Es decir que persiste un alto porcentaje de TNF transmembrana y parte del TNF soluble.

Etanercept también induce la apoptosis de células dendríticas localizadas en la dermis de las placas de psoriasis en pacientes respondedores y disminuye las poblaciones linfocitarias en las lesiones de psoriasis.(4)

Posología: se administra por vía subcutánea, Dosis: 50 mg 2 veces por semana tras 12 semanas de tratamiento o alcanzar un PASI 50 se disminuye a 25 mg 2 veces por semana o 50 mg una vez por semana, hasta alcanzar la respuesta esperada. La eficacia y seguridad de etanercept son similares con la administración de una vez con 50 mg a la semana que 2 veces con 25mg a la semana(5). Su biodisponibilidad es de un 76 %, y la semivida de unas 70 horas tras una administración única y unas 100 horas en tratamiento de mantenimiento.(6)

Adalimumab

Adalimumab (Humira®, Abbott) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (IgG1) recombinante humana anti-TNF, que contiene solo secuencias peptídico humanas.

Fecha de aprobación para psoriasis: EMEA 19/12/2007, FDA 18/01/2008.

Mecanismo de acción: se une específicamente al TNF soluble y unido a la membrana de una manera dependiente de la dosis antes de que el TNF- α interactúe con sus receptores de la superficie celular p55 y p75. Al impedir la unión del TNF a sus receptores, adalimumab bloquea la actividad proinflamatoria de la citocina. Forma complejos triméricos estables con TNF- α y constituidos por tres moléculas de adalimumab y tres moléculas de TNF- α alternativas. Se ha demostrado que adalimumab modula las respuestas inducidas o reguladas por el TNF, como la expresión de moléculas de adherencia, las concentraciones séricas de citocinas, las metaloproteinasas de matriz, y las células dendríticas en las placas psoriásicas. (7)

Posología: se administra vía subcutáneas siendo la dosis inicial 80 mg por vía subcutánea la primera semana, 40 mg la segunda semana y posteriormente 40 mg cada 2 semanas. La biodisponibilidad estimada de adalimumab tras una dosis única de 40 mg por vía subcutánea es del 64 %, y la semivida aproximada es de dos semanas (rango, 10-20 días).(8)

Infliximab

Infliximab (Remicade®, Schering-Plough) es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana 75% y la región variable de origen murino 25% específica para TNF α , de clase IgG1.

Fecha de aprobación: EMEA 04/10/2005, FDA 26/09/2006.

Mecanismo de acción: bloquea irreversiblemente las formas, transmembrana y soluble del TNF α . Tras fijarse a la forma transmembrana de los macrófagos o monocitos, infliximab induce la

lisis celular por la activación del complemento y además produce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células productoras TNF- α .

Posología: Mediante una bomba de infusión se realiza la administración vía intravenosa durante dos horas. Se inicia el tratamiento con una pauta de inducción con 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas; pueden ajustarse la dosis y el intervalo de infusión según criterio clínico. Durante la infusión cada 30 minutos ha de monitorizarse la tensión arterial, pulso y temperatura, y continuar la vigilancia hasta una hora después de finalizar la infusión, con el fin de reconocer rápidamente las posibles reacciones infusionales.

La semivida media de infliximab es de aproximadamente 8,5 a 9 días, aunque dependiendo de la dosis y duración del tratamiento puede detectarse infliximab en el suero hasta 28 semanas después de la infusión.(9)

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano anti interleucinas 12 y 23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón mediante tecnología del ADN recombinante. Se une con gran afinidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Inhibiendo su acción impide la unión a su proteína receptora IL12R β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. La IL-12 e IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas como los macrófagos y las células dendríticas. Participan en la función inmunitaria al contribuir a la activación de los linfocitos Natural Killer (NK) y a la activación y diferenciación de los linfocitos T CD4+ hacia linfocitos efectores Th1 y Th17.

Inhibiendo esta respuesta inmunitaria se disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias TNF-L, TNF, TNF γ , IL 12 e IL 22(10).

La semivida media del Ustekinumab es de 3 semanas con un intervalo de 15 a 32 días.

Desde el 16 de enero 2009 fue aprobado por la EMEA para el tratamiento de psoriasis moderada severa, sin utilización previa en otro tipo de patologías.

Posología: Consiste en una dosis inicial de 45mg administrada vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg a las 4 semanas y posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal superior a 100kg todas las dosis se duplican a 90mg/ dosis inicial, a las 4 semanas y posteriormente cada doce semanas.

2. RIESGO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA CON AGENTES BIOLÓGICOS

2.1 Respuesta inmunológica del TNF- α e IL 12 y 23 frente a la tuberculosis

La familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) y su familia de receptores (TNFR) son importantes reguladores de secreción de quimiocinas, de moléculas de adhesión y la proliferación, supervivencia, diferenciación y apoptosis del sistema inmune celular.

El TNF- α primero se produce como una proteína transmembrana de 26kDa (tmTNF), organizada en homotrímeros estables y que por acción de las metaloproteasas se escinde en una forma soluble (sTNF). La actividad biológica resulta de la asociación de tres monómeros a la forma trimérica TNF que se une a la superficie celular a los receptores TNFR 1(p55) o TNFR2 (p75), conduciéndolos a la oligomerización . (11)

La activación de los dos receptores pueden transducir señales, proinflamatorias mediante el Factor Nuclear NF-KB o la proteínas mitogénicas kinasa (MAPK). La activación de TNFR 1(p55) además puede transducir, vías de señalización apoptóticas y antiinflamatorias mediante la activación de las vías dominio de muerte asociado a Fas (FADD) y vía de activación de las caspasas.

El receptor TNF1(p55) principalmente se une al TNF soluble y es esencial para la respuesta inmune granulomatosa hacia el M. tuberculosis mediante la inducción del macrófago infectado a la apoptosis por la activación de la vía de las caspasas(12)(13). Se ha determinado mediante el bloqueo in vitro e in vivo del TNF (mediante el uso de ratones "knock-out" para el TNFR1), que la ausencia de las señales mediadas por esta citoquina favorece el crecimiento de la micobacteria, se inhibe la producción de óxido nítrico y la formación del granuloma en ratones infectados con M. bovis BCG o M. tuberculosis .(14),(15),(16)

El receptor TNFR2 que se encuentra principalmente en las células del sistema inmune es activado por las formas transmembrana pero no por las formas solubles y juega un menor papel en el control de la infección por micobacterias. Estas diferencias confieren diferentes actividades a las dos formas de TNF- α .

Otra función del TNF α es regular la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales aumentando el número de macrófagos en sitios donde existe inflamación. Aumenta también la capacidad fagocítica de los macrófagos e induce la apoptosis si estos se encuentran infectados gracias al receptor TNFR 1. (17)

El bacilo puede permanecer latente sin producir síntomas (infección tuberculosa latente), o progresar a enfermedad (Tuberculosis primaria) en un 5-10 % de los infectados con sistema inmune normal.

Algunas de las personas expuestas a *M. tuberculosis* desarrollan una respuesta inmune mediada por células que contrarresta el progreso de la infección y lo limitan al sitio de invasión inicial en el parénquima del pulmón, y en las áreas ganglionares locales (estructura también conocida como ("complejo de Ghon"))

Una vez que los bacilos llegan al organismo, fundamentalmente al alvéolo, se produce una respuesta inflamatoria constituida por macrófagos no activados que fagocitan los bacilos.

En la mayoría de los casos los macrófagos alveolares destruyen por completo al bacilo, pero en un 30%, éste es capaz de frenar la unión fagolisosoma y prosigue su crecimiento en el interior del macrófago. Esto genera una activación del sistema inmune celular del huésped, mediada por los linfocitos T helper TH1 y la secreción de IL-12, IFN- γ , TNF- α , que culmina en la formación del granuloma, tejido constituido por macrófagos y linfocitos que rodean un área central de necrosis. En este momento es cuando se crea una respuesta inmune específica para la contención de los bacilos latentes que aún persisten en el tejido necrótico.

El granuloma es la estructura que se encarga de mantener la infección. Éste se caracteriza por poseer un ambiente hipóxico, situación responsable de mantener bajos los niveles de replicación bacteriana. Así mismo, en su interior pueden formarse lesiones necróticas que permiten la presencia de *M. tuberculosis* en el espacio extracelular que favorecen la existencia de microambientes con áreas anaeróbicas. La aparición de áreas de necrosis estimula la actividad macrofágica que va drenando este tejido hacia el espacio alveolar y ganglionar. Los bacilos latentes se confunden con esta necrosis, escapan y llegan a aéreas propicias desde donde pueden reactivar su crecimiento nuevamente ante un fallo inmunitario.

Durante la infección latente, el bacilo tuberculoso capaz de persistir en el organismo en una forma no replicante, se somete a condiciones limitantes de nutrientes y oxígeno, que provoca acumulación de productos inhibidores del crecimiento que junto con glucolípidos y lipoarabinomano (LAM) disminuyen la actividad de NO2 sintetasa. Todo ello hace posible que inhiba fusión lisosómica, y que evite los efectos de fosfocinasas (PKC) y de INF.(18)

Otros estudios confirman que *M. tuberculosis* puede experimentar cambios en la composición de su pared celular, variando su expresión génica, confiriendo alteraciones en su ciclo vital y en la composición de la pared celular, que influyen en el establecimiento del estado de latencia de

la infección por este microorganismo. Como resultado de esta variación se pueden falsear los resultados de la tinción de Ziehl-Neelsen, y, por consiguiente, obtener resultado negativo en el diagnóstico de pacientes con una TB activa.(19)

El granuloma es un proceso dinámico, con reclutamiento continuo de células inflamatorias para mantener la vigilancia antibacteriana. Se requiere TNF- α para una adecuada presentación antigénica por células dendríticas maduras y reclutamiento de monocitos. El TNF α estimula además la producción de quimiocinas (CCL-2, CCL3, CCL4 y CCL8) así como moléculas de adhesión CD54, ICAM-1) necesarias para el reclutamiento celular. (20)

Los individuos inmunocompetentes detienen la infección en este estadio, siendo el granuloma una señal de respuesta inmunitaria adecuada. Estos pacientes presentan en este estadio una tuberculosis latente. Son asintomáticos y no contagiosos, aunque la erradicación del bacilo no haya ocurrido, pero existe un riesgo de reactivación incluso décadas después de la infección inicial.

Además de lo referido, el bloqueo de estas citocinas mediante fármacos biológicos produce otros efectos sobre el sistema inmune.(20) En particular los bloqueadores del TNF α han mostrado la disminución de la secreción de interferón gamma (INF γ) y sus efectos como la maduración de los fagosomas y o la estimulación de la apoptosis de células claves incluyendo monocitos(21), linfocito TCD4+(22) y CD8+ activados frente a TB.(23)

Estudios recientes han demostrado que las células T CD8+CCR7-CD45RA+ (TEMRA) juegan un papel muy importante en el control de la enfermedad tuberculosa pues son las principales responsables encargadas de la eliminación de macrófagos infectados. Las células TEMRA expresan en su superficie receptores TNF- α . La unión de anticuerpo anti TNF a estos receptores induce a la lisis de estas células mediante la activación del complemento, disminuyendo el control inmunitario frente a las micobacterias. Figura 2.

Las interleucinas IL-12, IL-23 y IL-27 tienen un papel específico en el inicio, expansión y desarrollo de la respuesta celular inicial contra la tuberculosis. En mayor medida la IL-12 tras la unión a su receptor genera y promueve la respuesta, facilitando la migración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos(24), mientras que la IL-23 protege y mantiene la supervivencia de la respuesta, induciendo la proliferación y diferenciación de la respuesta TH1. (25)

Se han descrito casos en los que pacientes con alteraciones génicas en los receptores IL-12 e IL-23 INF γ han presentado cuadros de tuberculosis diseminadas, tras vacunación. (26).

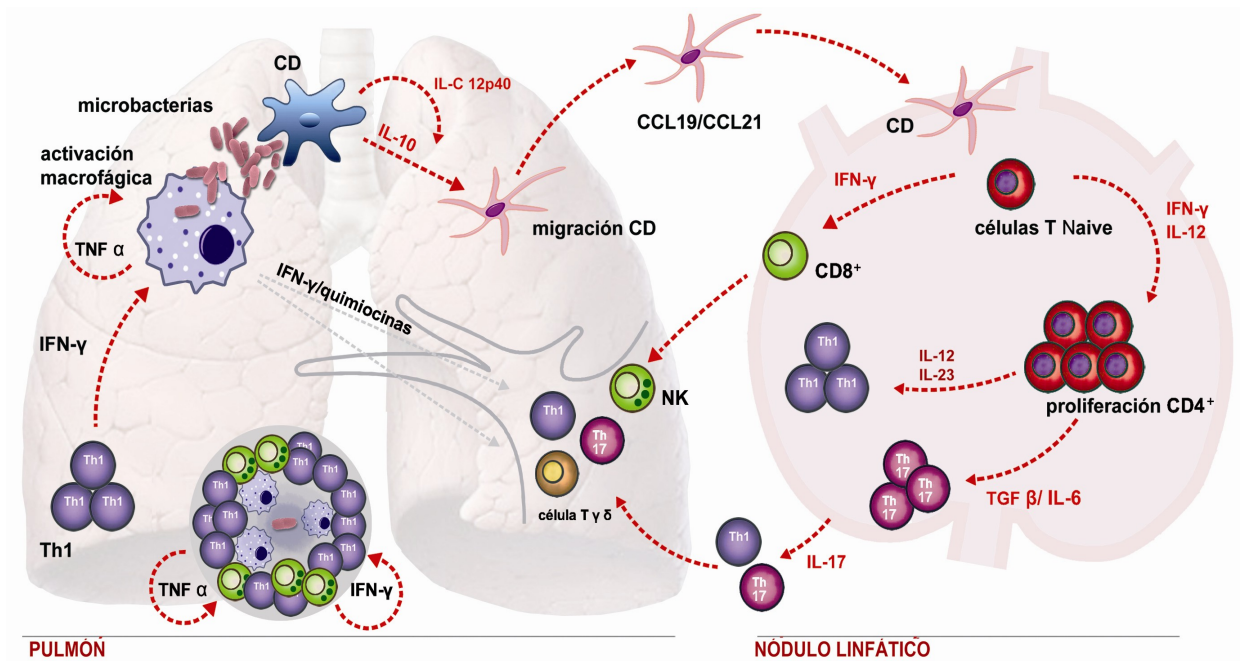


Figura 2. Respuesta innata y adaptativa frente al *M. tuberculosis*

Los macrófagos alveolares residentes son el primer tipo celular involucrado en la fagocitosis de *M. tuberculosis*). Tras el reconocimiento inicial y la presentación del patógeno a las células dendríticas (CD) se sucede una respuesta inflamatoria local no específica mediada por citoquinas y quimiocinas que son producidos por macrófagos (TNF- α) o células dendríticas, células NK o células T gamma-delta (CT- $\gamma\delta$). El transporte de los antígenos micobacterianos desde los pulmones hacia el ganglio linfático es mediado por las CD. En las CD, *M. tuberculosis* estimula la producción de IL-12 e Interferon gamma (IFN- γ), que activa a la diferenciación de las células naive a células T CD8⁺ o citotóxicas (NK) y células T, creando un sistema de retroalimentación positiva que favorece la polarización predominante de Th1 y en menor medida de Th17. Además las células T CD8⁺ contribuyen a la respuesta inmune frente al bacilo tuberculoso mediante: la secreción de IFN- γ , la lisis de células infectadas por la interacción Fas/Fas-ligando o por las acción de perforinas y granzimas, y actividad micobactericida directa. Así, el IFN- γ es la principal citoquina activadora de macrófagos y junto con el TNF- α mantienen la estructura del granuloma y estimulan la producción de la oxido nítrico sintetasa inducible (NOS-2), que poseen funciones bactericidas frente a *M. tuberculosis*.

2.2 Fármacos biológicos y riesgo de tuberculosis

A pesar que se ha demostrado un incremento del riesgo para los tres tipos de fármacos anti-TNF α , éste es distinto dependiendo del fármaco empleado. Ello puede ser debido a sus diferencias moleculares, a los diferentes mecanismos de actuación y a diferencias epidemiológicas de las poblaciones en las que se emplean.

En cuanto a la concentración sanguínea de estos fármacos, infliximab alcanza rápidamente en sangre un pico de 80-100 $\mu\text{g/mL}$ varias veces superior al etanercept y al adalimumab (5-10 $\mu\text{g/mL}$).⁽²⁷⁾ Este contraste en la farmacocinética por sí solo no logra explicar las diferencias observadas ya que la experiencia clínica ha demostrado que el adalimumab tiene un riesgo de reactivación tuberculosa similar al infliximab.

Las diferencias en el mecanismo de acción y farmacodinamia permiten a los anticuerpos monoclonales infliximab y al adalimumab una unión más rápida e irreversible del TNF, mientras que el etanercept a los 10 minutos se desprende un 50% de la unidad soluble y un 90% de la transmembrana. Además etanercept se une solo a la forma trimérica sTNF en un ratio 1:1, mientras que infliximab y adalimumab puede unir dos formas monoméricas y trimérica de sTNF al mismo tiempo permitiendo la formación de complejos inmunes y uniones al tmTNF.⁽²⁸⁾

Esta teoría explicaría que los anticuerpos monoclonales pueden producir lisis celular mediada por el complemento de las células que expresen TNF- α transmembrana como macrófagos y monocitos, mientras que el etanercept no. No obstante esta teoría probablemente no sea la única responsable de las diferencias observadas. Recientemente un nuevo bloqueador (TNF α) Certolizumab pegol (fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante) actúa previniendo la unión a receptores TNF de superficie celular. Como certolizumab no contiene región Fc, a diferencia de infliximab y adalimumab, no puede unirse al TNF transmembrana o activar el complemento, pero aún así se han descrito altas tasas de reactivación tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide tratados con este fármaco (8,5-12,5) 1000 pacientes-año, lo que cuestiona el mecanismo anteriormente explicado.⁽²⁹⁾

Otra causa podría ser la disminución significativa de células TEMRA CD8+CCR7-CD45RA+ encargadas de la eliminación de los macrófagos infectados. Este hecho se ha podido demostrar en los pacientes tratados con infliximab, y no en los tratados con etanercept. ⁽³⁰⁾ Esto ocasiona que los pacientes tratados con infliximab presenten una menor capacidad para inducir apoptosis en los macrófagos infectados de los granulomas.

En otros estudios Hamdi y col encontraron que infliximab y adalimumab, pero no etanercept inhibían la proliferación de linfocitos T CD4⁺ en respuesta al PPD y a CFP-10 y disminuían la expresión del tmTNF de esas células. (31)

Infliximab y adalimumab además dificultan la maduración del fagolisosoma de los macrófagos infectados no solo por la disminución en la secreción de INF γ sino en la secreción autocrina de TNF, dato no demostrado con el etanercept. (32) Figura 3

El bloqueo del TNF- α y el consiguiente descenso de INF γ está asociado al incremento de la interleucina 10 (IL10) bloqueadora de la respuesta Th1 mediante la inhibición del macrófago y disminuyendo la producción de óxido nítrico. (33)

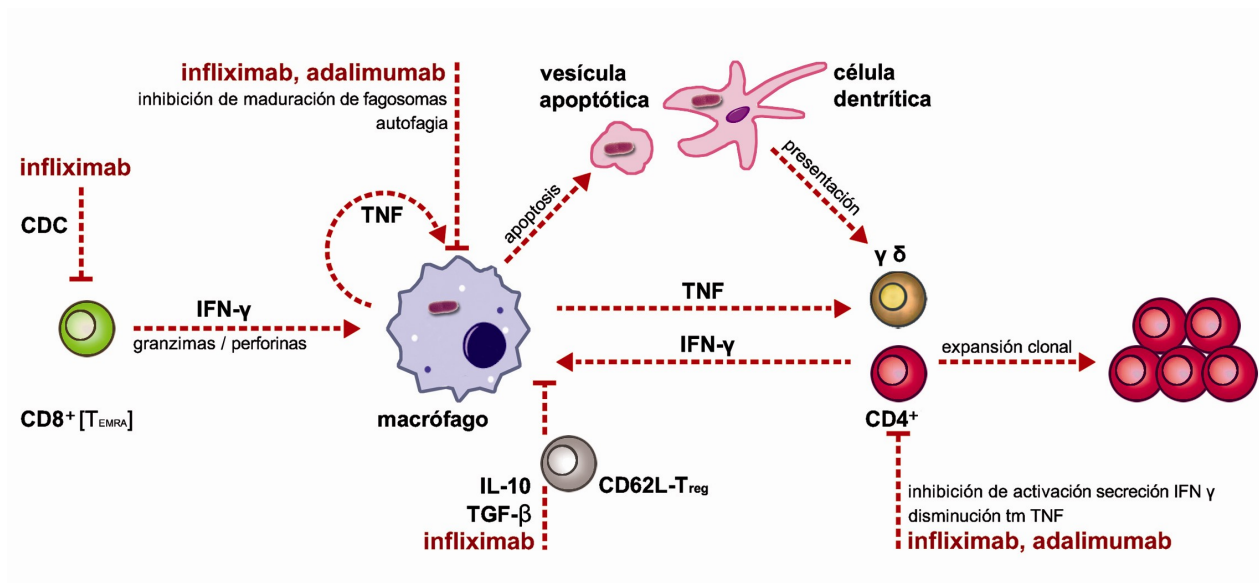


Figura 3. Anticuerpos monoclonales bloqueadores del TNF y su interferencia en la inmunidad frente a *M. tuberculosis*

CDC anticuerpos dependientes de citotoxicidad celular.

Desde que se comenzaron a utilizar los fármacos biológicos inicialmente en enfermedades reumatológicas, se ha descrito un aumento de las infecciones asociadas al uso de estos fármacos, en particular a las infecciones producidas por *M. tuberculosis* y otros patógenos oportunistas menos habituales. (34)

En cuanto a la experiencia clínica tras la aprobación del infliximab por la FDA para el uso de artritis reumatoide (AR) y habiéndose comunicado solo un caso de tuberculosis en ensayos clínicos, comenzaron a surgir notificaciones entre los años 1998 y 2002 en el Sistema de registro de efectos adversos de la FDA (AERS). En Diciembre del año 2000 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) notificó la aparición de 28 casos de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con Infliximab, con un caso de muerte. (35) En el año 2001 se llegaron a registrar 176 enfermedades granulomatosas, entre ellas 70 casos de tuberculosis asociadas al uso infliximab. (36) Señalando que la tasa de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab había aumentado de 6,2/100.000 a 24.4 /100.000 pacientes año.

Desde entonces y de manera progresiva se confirmó que el uso de anti-TNF aumentaba el riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes tratados con este tipo de fármacos, alcanzando en Europa tasas de hasta 173 casos de TB por 100.000 pacientes por año. (37)

En España en el año 2000 se detectó en los pacientes reumatológicos tratados con anti TNF, una incidencia de TB muy superior en comparación con lo esperado en la población general (RR entre 11-20), incluyendo en un 65% de los casos formas diseminadas y extrapulmonares. (38)

El 1 de febrero de 2002, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota en la que se advertía de este riesgo. (39) Estos hallazgos, llevaron a las autoridades del Sistema Nacional de Salud Español en colaboración la Sociedad Española de Reumatología a elaborar unas recomendaciones en Marzo 2002 para el manejo y despistaje de la infección latente tuberculosa en aquellos pacientes que precisasen tratamiento con Anti TNF (http://www.ser.es/archivosdescargables/infliximab_riesgo.pdf).

Así en los pacientes que presentasen un PPD inicial > a 5 mm, o PPD inicial negativo con Booster>5 mm y/o Radiografía torácica con signos de infección tuberculosa pasada o tuberculosis pasada con tratamiento incompleto/desconocido o contacto tuberculoso reciente, se recomendaba realizar durante un mes previo al inicio del fármaco biológico tratamiento con Isoniacida 300mg/día descartándose previamente enfermedad activa. Y posterior mantenimiento del tratamiento quimioproláctico durante nueve meses.

El resultado del cumplimiento de estas recomendaciones fue una disminución desde hasta un 78% en el número de casos de enfermedad tuberculosa en pacientes AR tratados con infliximab

con respecto al año 2000 (117 vs 522 casos/100.000 personas-año).(40) Otro ejemplo es el descrito por Perez J. y col (41) que refieren una disminución del 75% los casos de tuberculosis en pacientes reumatológicos tratados con adalimumab. Numerosos estudios observacionales como los anteriores realizados sobre pacientes reumatológicos, apoyan el despistaje de infección latente tuberculosa previo al inicio de cualquier tratamiento anti TNF α ya que reduce significativamente la aparición de la enfermedad.(42)

La experiencia clínica además ha evidenciado una mayor tasa de tuberculosis en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales frente al resto de fármacos.

Tres importantes estudios han mostrado una menor incidencia de TB en paciente tratados con etanercept en comparación con los tratados con infliximab y adalimumab. (43)(34)(44)

Modelos matemáticos (no observación clínica) estimarían que la de reactivación de ILTB con el infliximab es 12,1 veces superior al con etanercept. (28)

La mayor muestra de pacientes tratados con fármacos biológicos (197.000 pacientes) recogida en los Estados Unidos refleja 54 casos de tuberculosis activa por 100.000 pacientes tratados con infliximab, mientras que la incidencia de tuberculosis registrada con etanercept ha sido de 28 casos por 100.000 pacientes.(34) Revisiones sistemáticas de las publicaciones más relevantes sobre la incidencia de tuberculosis en pacientes reumatológicos tratados con fármacos anti-TNF, reflejan tasas de tuberculosis muy dispares (9.3 hasta 449/100,000 pacientes) aunque apuntan incidencias superiores en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales comparados con las proteínas de fusión.(45),(46) Sin embargo, la proporción relativa de enfermedad debida a adquisición reciente o a reactivación de una infección latente no se conoce. La Food and Drug Administration (FDA) ha estimado una incidencia ajustada de 8.2 casos por 100.000 pacientes expuestos a anti-TNF α por año.(37)

En la tabla 2 se muestran los riesgos relativos entre los diferentes fármacos biológicos recogidos en las de los Registros Nacionales de Acontecimientos Adversos en pacientes reumatológicos en tratamiento biológico. En los datos aportados más recientemente destaca un incremento del riesgo de adalimumab con respecto al infliximab, en probable relación con una mayor utilización del fármaco.

También se ha observado que la aparición del cuadro clínico es más temprana con infliximab (16,2 semanas) que con adalimumab (12-32 semanas) etanercept (59,6 semanas), apoyando que el poder de reactivación de la infección tuberculosas latente (ITL) es mayor en el caso de infliximab.(47)(48)

	Tasas o RR de TB en pacientes en tratamiento anti TNF- α		
	Infliximab	Adalimumab	Etanercept
USA (FDA,AERS,1998-02)(33)	0,5/10 ³ PY	..	0,3/10 ³ PY
USA(Pharmetrics,1998-03)(34)	3,1/10 ³ PY	..	2,3/10 ³ PY
UK(BSRBR,2001-2005)	1,5/10 ³ PY	0.9	0.5 /10 ³ PY
Suiza (ARTIS,2009)(49)	5,2RR	3,1RR	2,5RR
Alemania(RABBIT,2005)(50)	0,37/10 ³ PY	..	0
España (BIOBADASER 2000-01)(38)	15,0 /10 ³ PY	0	0
España (BIOBADASER2002-04)(40)	3,9/10 ³ PY	0	0
Portugal (1999-05)	17,5*/10 ³ PY	23,0*/10 ³ PY	3,0*/10 ³ PY
Francia (RATIO 2005)(51)	0,18/10 ³ PY RR 18.6	0,21/10 ³ PY RR 29.3	0,0093/10 ³ PY RR 1.8
Francia(RATIO2009)(44)	RR 13.3	RR 17.1	RR 1
Italia (LORHEN 2009)(52)	0,27/10 ³ PY	0,23/10 ³ PY	0,19/10 ³ PY

Tabla 2. Riesgo relativo de TV en pacientes en tratamiento anti-TNF- α

ARTIS Anti Rheumatic Treatment Switzerland ; BIOBADASER Base de datos de fármacos biológicos de la sociedad española de reumatología; BSRBR: Britis Society for Rheumatology Biologics Register; FDA AERS: Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; RABBIT: Rheumatoid Arthritis- Observation for Biologic Therapy; RATIO: Recherche sur Anti TNF et Infections opportunistes. Ratio . infliximab, adalimumab, etanercept RR :riesgo relativo ; PY: paciente-año.

En estos diez años desde la puesta en marcha de pruebas de cribado y las correspondientes medidas preventivas, han disminuido significativamente y cambiado algunas tasas reflejadas en tiempos anteriores. Estas diferencias también pueden haber sido ocasionadas por factores epidemiológicos. El infliximab se ha utilizado en pacientes que presentaban inicialmente por su propia patología o por el tratamiento de esta una inmunosupresión (enf de Crohn o AR) además por ser el primer fármaco biológico se utilizó desde hace más tiempo y en más pacientes, sin que existiese ninguna recomendación sobre el cribado de tuberculosis. Además se añade que en los últimos tiempos se ha incrementado el uso de etanercept y ustekinumab (con menor riesgo de reactivación) en detrimento de infliximab, lo cual podría explicar en parte de la reducción de la incidencia.

No obstante aún asumiendo la efectividad de estas medidas, la incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con este tipo de fármacos se ha calculado en nuestro país ser cinco veces superior a la de la población general española.

Este hecho podría ser explicado además: por la aplicación inadecuada de los protocolos (53) calculada en un 20% de los pacientes candidatos a estas terapias, presentando un riesgo 7 veces mayor de TB si no se cumplen las recomendaciones establecidas), por la falta de realización de una quimioprofilaxis correcta de la infección latente, por las limitaciones de las pruebas diagnósticas o por la posibilidad de que existan re-infecciones exógenas o primoinfecciones de novo.

3. CRIBADO DE TUBERCULOSIS O INFECCION LATENTE TUBERCULOSA

Hasta el momento todos los fármacos biológicos en ficha técnica consideran obligado excluir en todo paciente candidato a tratamiento la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermo tuberculoso, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente o una tuberculosis antigua mal tratada.

3.1 Historia clínica

Antes de comenzar con un tratamiento biológico es importante que se realice una historia clínica dirigida y exploración física exhaustiva para descartar posibles factores de riesgo relacionados con la tuberculosis así como signos o síntomas de enfermedad tuberculosa activa.

Hay que hacer especial hincapié sobre los contactos conocidos, procedencia de aéreas con altas tasas de tuberculosis, estancias en el extranjero en zonas endémicas de TB, riesgo laboral, posibles adicciones a drogas por vía parenteral y antecedentes de vacunación con BCG reciente o posterior a la infancia.

Además se ha de descartar otros tipos de inmunosupresión añadida, VIH, insuficiencia renal severa, diabetes mellitus.

Si existiera antecedente de enfermedad tuberculosa pasada hay que cerciorarse que el tratamiento fue completo y que incluyese un régimen de tres fármacos (implantado a partir de 1970) y que al menos completase 6 meses de tratamiento.

Además hay que descartar posibles contraindicaciones para quimioprofilaxis como etilismo activo o enfermedad hepática severa.(54)

3.2 Estrategia de diagnóstico de infección latente tuberculosa.

Los métodos difieren según las diferentes guías clínicas. Las pruebas complementarias incluidas hasta el momento son la realización de la prueba de la tuberculina (PT), radiografía torácica y recientemente se ha comenzado a utilizar las nuevas técnicas serológicas.

Ambas pruebas, tan solo deberían ser usadas en aquellas personas en que de su resultado pueda derivarse una intervención terapéutica. En la tuberculosis sólo existen dos posibilidades de intervención terapéutica: la del tratamiento de los enfermos o la del tratamiento preventivo de los infectados con alto riesgo de padecer tuberculosis, como representa el caso de los pacientes candidatos a terapia biológica.(55)

Las guías de manejo clínico aplicadas a la población general no son uniformes, y difieren según el país. Las recomendaciones de las pruebas diagnósticas están basadas en la tasa de tuberculosis de la población de cada área, las tasas de vacunación con BCG, así como la accesibilidad y los estudios coste-eficacia de los distintos test.

La experiencia con las nuevas técnicas serológicas IGRA en el diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias es bastante limitada aún y procede de estudios a pequeña escala, transversales incluyendo la mayoría de ellos la concordancia entre la PT y los IGRA. Estos presentan resultados muy discordantes entre ellos y entre ambas pruebas, siendo los estudios no comparables ya que proceden de poblaciones con diferentes tasas de vacunación y prevalencia de TB. Algunas guías clínicas han empezado a incluir estas nuevas técnicas diagnósticas como sustitución a la PT y otras como complementarias.

Hasta el momento no existen datos definitivos y existen múltiples estrategias y recomendaciones. La mayoría combina ambos test para aumentar la sensibilidad (USA, Portugal Republica Checa, Irlanda y Reino Unido ECDC, USA Países Bajos) Alternativamente otros países adoptan la técnica de dos pasos IGRA seguido de TST si este inicialmente es negativo, ya que aumenta la sensibilidad pero con un coste superior (Canada, Italia, España, Arabia-Saudi).(56)

Tabla 3. Recomendaciones de las guías clínicas nacionales sobre diagnóstico de ILTB mediante PT o IGRA. ARA Australia Rheumatology Association; CDC, US Centers for Disease control and Prevention; ECDC, European Center for Disease Prevention and Control, NTAC, National Tuberculosis Advisory committee. Algunos países o asociaciones se nombran más de una vez porque sus recomendaciones varían según los grupos de riesgo. IS; Inmunosuprimido.

Recomendaciones	Guías clínicas Nacionales /Asociaciones
PT solo	Brasil
PT seguido IGRA si PT positiva	España, Noruega
PT seguida de IGRA si PT negativa	Canadá, Italia ,España Arabia Saudí
PT o IGRA (excluyentes)	Australia-ARA, Dinamarca (preferible IGRA), Corea del Sur
Ambos PT e IGRA	ECDC, Reino unido (alternativa IGRA solo), USA (si el test inicial es negativo e IS), Portugal, Croacia , República Checa, Países bajos, Irlanda(preferible PT)
IGRA solo	Alemania, Suiza, Bulgaria, Japón, Francia, Polonia, Austria
No recomendaciones	Finlandia, Austria

En poblaciones de alta incidencia TB y recursos limitados se siguen prefiriendo la utilización de la PT porque no existen aun evidencias que los IGRA presenten una mayor eficiencia.

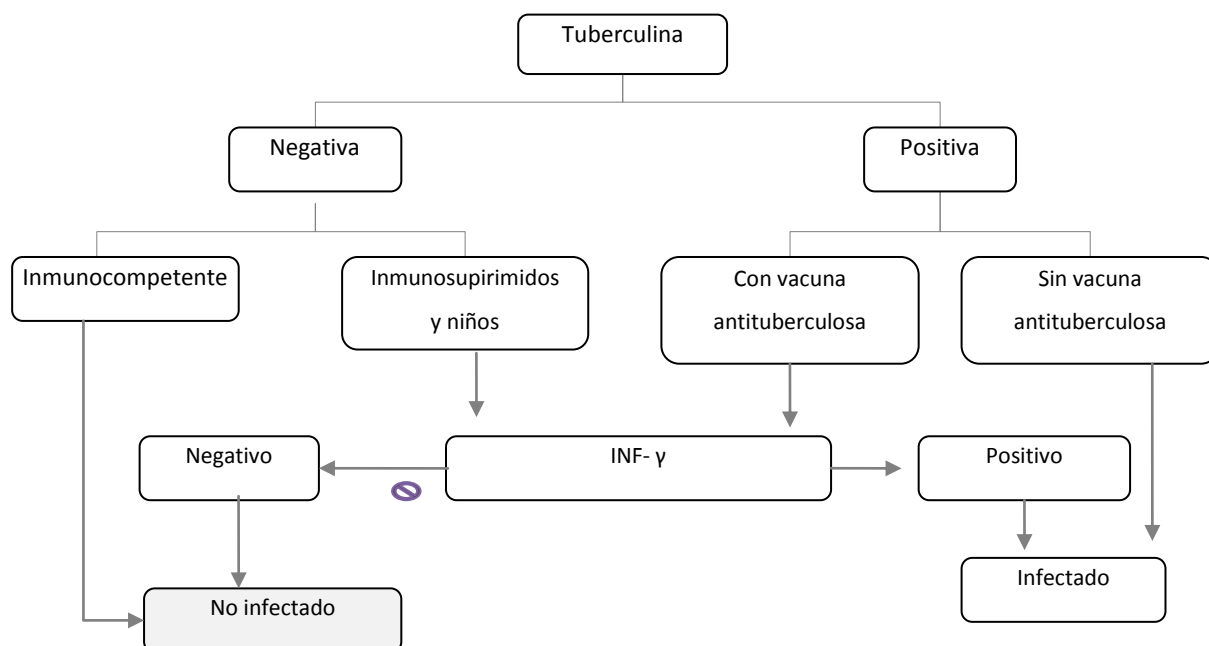
En poblaciones donde la tasa de TB es baja y existen más recursos sanitarios, la mayor especificidad de los IGRA (sobre todo si existen altas tasas de vacunación) induce a su incorporación en la práctica clínica habitual.

En Estados Unidos, los Centros de control y prevención de enfermedades (CDC, Atlanta, GA) recomiendan que se puede reemplazar la PT por los IGRA en población adulta sana(57). En Reino Unido, el Salud National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), y las nuevas guías clínicas de Canadá, recomiendan la estrategia de los dos pasos (el PT seguido de IGRA) (58), (59). Las recomendaciones de la NICE están basadas en un análisis coste-eficacia utilizando primero la PT (igual de sensible que los IGRA y más asequible) y en segundo lugar una prueba más específica como los IGRA.

En España las últimas recomendaciones elaboradas por La sociedad Española de Reumatología aún están basadas en la realización de Rx de Tórax, PT y rePT.(60) Sin embargo recientemente la SEPAR ha propuesto un algoritmo para la utilización e interpretación de los resultados de las técnicas de interferón gamma.(55) Estas están recogidas en la Figura 4 . De manera que, la prueba de la tuberculina es la prueba inicial, si esta resulta positiva y se conoce el antecedente de vacunación, se podría realizar una técnica serológica para descartar un falso positivo. Si el paciente está inmunosuprimido y la PT resulta negativa se podría llevar a cabo la determinación IGRA.

Es decir, el papel de los nuevos métodos diagnósticos no está bien establecido y, por el momento, en nuestro país, se recomienda el uso del IGRA combinada con la PT en estudios protocolizados con el fin de llegar a establecer en un futuro, su utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa.

Figura 4 Algoritmo propuesto por la SEPAR para diagnóstico de la ILTB



⊘ En pacientes inmunosuprimidos INF- negativa, no descarta infección ni enfermedad

3.2.1 La prueba de la tuberculina

Para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente aún hoy, después de hace más de cien años, se sigue realizando mediante la prueba de la tuberculina. La tuberculina original fue desarrollada por Robert Koch en 1890 como técnica terapéutica a partir de caldos de cultivo de bacilos esterilizados con calor. Sería más tarde, en 1908 cuando Von Pirquet la desarrolló como técnica diagnóstica.

Fue el Dr. Seibert quien en 1939 preparó un purificado de tuberculina con sulfato amónico y ácido tricloracético nombrándolo derivado purificado de PPD, al que se denominó lote (49608 de PPD-S). Desde entonces esta técnica ha ido evolucionando y actualmente se realiza a partir de un derivado proteico purificado (o PPD) de la OT (Old tuberculina) o filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado por calor) y un detergente de polisorbato (Tween 80) (Connaught Laboratories, Inc, Swiftwater, PA Park-Davis, Avon CT) que actúa como antiadherente.

En España desde 1965 hasta 1990 se generalizó el uso de la tuberculina tipo PPD con la técnica Mantoux, pero se utilizaron distintas tuberculinas a dosis diferentes con umbrales

de positividad distintos y sin bioequivalencias contrastadas. Desde 1990 en España se recomienda emplear el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina PPD-RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml que es la bioequivalencia a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina de patrón internacional, la PPD-S(61). Actualmente el laboratorio productor (*Statens Serum Institut*, Copenhague) sólo distribuye comercialmente el PPD RT-23 listo para usar (2UI/ 0.1 ml). (62)

Mecanismo inmunológico

Tras la llegada al pulmón del *M. tuberculosis*, la mayor parte de los macrófagos alveolares no están activados y su actividad bactericida es baja, por lo que aparecen múltiples bacilos viables dentro y fuera de los macrófagos que son transportados por el sistema linfático a los ganglios linfáticos mediastínicos y al torrente circulatorio, desde donde alcanzan la mayor parte de los órganos de la economía activando así una respuesta de inmunidad celular específica y una hipersensibilidad retardada a las tubérculo-proteínas. Esta última se produce porque los macrófagos que fagocitaron el bacilo tuberculoso procesaron los antígenos de la micobacteria y los presentaron a los linfocitos T memoria, los cuales produjeron linfocinas que actuaron como factores quimiotáxicos y factores de crecimiento para otros linfocitos y macrófagos. En este momento, el huésped es capaz de manifestar positividad ante frente a la prueba de la tuberculina. La reacción positiva aparece por primera vez a las 3-6 semanas; aunque, en ocasiones, no se produce hasta 3 meses después de la infección inicial. (63)

Con la práctica de la PT, se pone al individuo en contacto nuevamente con los antígenos bacilares contenidos en la tuberculina. Los antígenos inoculados estimulan los linfocitos T sensibilizados y desencadenan en el lugar de la inoculación una reacción de hipersensibilidad celular retardada, que se manifiesta pasadas 48-72 horas, como una zona de infiltración y eritema, a veces con vesiculación o necrosis. Lo único que indica una PT positiva es la capacidad de respuesta del organismo frente a uno o varios antígenos de *M.tuberculosis* (u otras micobacterias), como consecuencia del contacto con el bacilo; por tanto, la prueba positiva evalúa el grado de hipersensibilidad celular retardada que está inducida y mantenida por bacilos vivos, o sus antígenos.

Desde un punto de vista histológico, el modelo de infiltración celular durante una respuesta de hipersensibilidad celular retardada es trifásica. Está compuesta por una infiltración no específica que también ocurre en sujetos no sensibilizados y posteriormente unas reacciones específicas:

1.- Inicialmente, tras la inyección del antígeno, las células de Langerhans lo procesan y presentan a las células T locales de memoria, bien sean células CD4+ o CD8+. Estas células T junto con las células de Langerhans activadas segregan numerosas citoquinas principalmente y dan lugar a los primeros signos de inflamación. En las fases tempranas (4-6h), la mayoría de células que forman el infiltrado son neutrófilos. Aproximadamente tras 12 h de la inoculación, las células T empiezan a aparecer alrededor de los vasos dérmicos junto con los monocitos. Sobre las 24 h, aparece el mayor número de macrófagos activados; pero hacia las 48h la mayoría del infiltrado está compuesto por linfocitos T. Muchos de éstos expresan antígenos de superficie de activación, (CD10+, CLA+), y la mayoría de los linfocitos T que se encuentran dentro de los infiltrados perivasculares son CD4+. Los linfocitos supresores CD8 están distribuidos en menor número y por todos los infiltrados(64).

2.- La respuesta específica no está completamente aclarada, pero parece que inmediatamente tras la inoculación, las citoquinas proinflamatorias interferón gamma (INF γ), TNF- α y linfoquinas estimulan la expresión de moléculas de adhesión al endotelio y aumentan la permeabilidad de los vasos. La vasodilatación que ocasiona la prostaciclina mejora la llegada de células inmunes a la zona de inflamación. Las células endoteliales sufren modificaciones como consecuencia de la actuación simultánea del TNF e INF γ . Las células endoteliales modifican la membrana basal para permitir la extravasación de macromoléculas plasmáticas, especialmente fibrinógeno. El aumento de volumen sanguíneo enlentece el flujo y facilita la unión de los linfocitos al endotelio. La E y P selectina son inducidas en el endotelio capilar 1-2 h tras la PT, y durante 12 h las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 también se expresan. Estas moléculas interactúan con LFA-1 y VLA-4 en los monocitos y linfocitos permitiendo la acumulación de este tipo de células en la dermis.

3.- Al encontrar nuevamente al antígeno, el LT CD4+ se activa y, a través de la producción de factores solubles, citoquinas, atrae a la dermis a células efectoras, entre ellas células dendríticas de estirpe plasmocitoide CD123+ CD30+, que asociado al incremento del péptido

antimicrobiano LL37 favorecen la secreción de Interferón alfa (IFN- α) responsable de iniciar el control y disminución de activación de la respuesta Th1(65).

Este aumento de permeabilidad vascular y la fibrina obtenida son los responsables de la induración observada junto con el infiltrado linfohistiocitario.(66).

Estudios in vivo han demostrado que la expansión y proliferación de linfocitos T CD4 se produce in situ y no en los ganglios linfáticos. Además, se observó que los linfocitos T localizados en piel perdían la expresión de CD45RB y se acortaban los telómeros entre los días 7 y 21 post TST, mientras que no se observaban estos cambios en las células circulantes. La erosión acelerada de los telómeros ocurre como consecuencia de la inhibición de la actividad de la telomerasa por el IFN- α . Esta erosión limita la proliferación incontrolada de células T durante la segunda respuesta in vivo y refuerza la hipótesis de que las células memoria pueden regularse también en los órganos no linfáticos.(66)

Además encontraron que aunque no existían signos clínicos tras 3 semanas después de la induración, aún se encontraban abundantes linfocitos T específicos CD4+, CD45RA- y CCR7- (llamados linfocitos T efectoras). Es decir, que las células de memoria también persisten en tejidos no linfáticos tras la resolución de la respuesta inmune.

Se ha sugerido que las células Th1 actúan como inductoras de la respuesta de hipersensibilidad retardada (RHR), segregando INF γ , un potente estimulador de los macrófagos, mientras que las células Th2 no actúan o inhiben la respuesta inmune mediada por células. Es interesante que los ratones carentes de INF γ , su receptor, o el receptor de TNF α son todos capaces de presentar respuestas RHR. (67)

Estos resultados se oponen a lo predicho en la teoría original de la inmunidad celular exclusiva Th1 como respuesta a la RHR. Además, Coffman ha demostrado que la inyección directa de anti-INF γ o anti-TNF- α , bien aislados o combinados, no bloquean la RHR en un modelo de Leishmaniasis que se ha considerado *un ejemplo de reacción Th1*.(68) En otro modelo en el que la RHR se originaba mediante transferencia de clones Th1, Mosmann mostró que la aplicación de anti-INF γ en ratones sólo reducía el edema de la almohadilla plantar a la mitad persistiendo la intradermorrección.(69) Sin embargo, parece claro que el INF γ se asocia estrechamente con la respuesta local aunque no sea el iniciador de la RHR.

Se han medido niveles de mRNA de diversas citoquinas en biopsias de reacciones tuberculínicas humanas.(70) En todos los pacientes se detectaron mRNA de INF γ e IL-2. Además en el 40% se observaron niveles detectables de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5 y GM-CSF). Por lo tanto, la RHR en

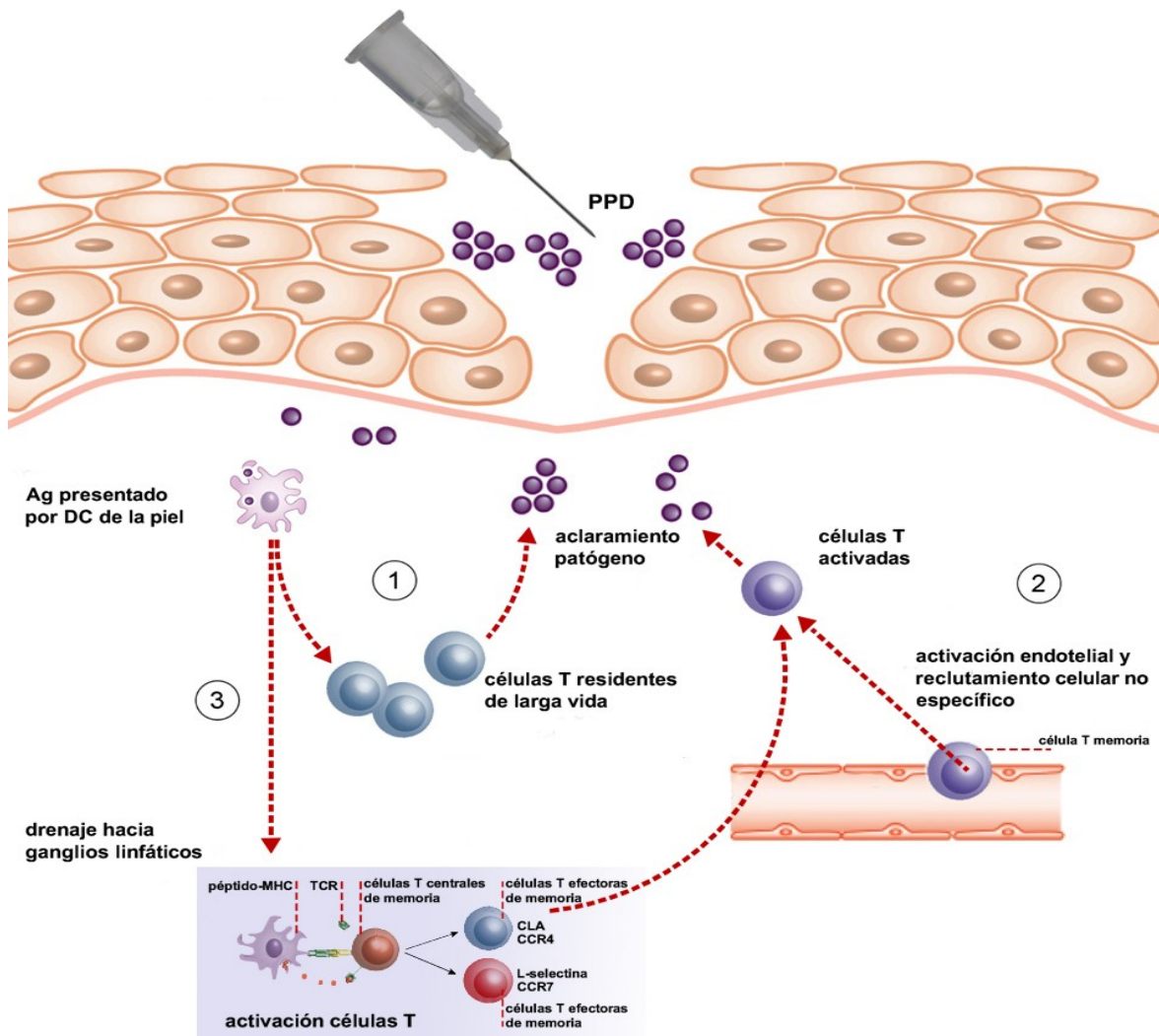


Figura 5. Mecanismo inmunológico, reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV. Reacción a la prueba de la tuberculina. Antígeno de linfocito cutáneo (CLA); DC: célula dendrítica; PPD: proteína purificada PPD; péptido-MHC: Complejo Mayor de histocompatibilidad-péptido; TCR: Receptor de linfocitos T.

Realización de la Técnica Mantoux

La técnica más común para realizar la PT y la realizada en España es la intradermorreacción, conocida como técnica de Mantoux. Ésta consiste en la inyección intradérmica con una aguja del calibre 27 con el bisel hacia arriba en la cara anterior del antebrazo, (0'1 ml) de 2 unidades tuberculina PPD RT-23, en una zona donde no existan lesiones cutáneas. Debe producirse una pápula visible, de 6-10 mm habonosa y evanescente, y no debe sangrar para que la técnica sea correcta. Se recomienda retrasar algo la retirada de la aguja para minimizar la pérdida de antígeno. La tuberculina debe conservarse en la oscuridad a 4°C y ser inyectada antes de 30 minutos después de cargada la jeringa. El vial debe agitarse antes de extraer cada dosis.

La solución contiene un estabilizador (Tween 80) que permite utilizar la tuberculina de un envase (multidosis) hasta agotarlo, mientras no se sobrepase la fecha de caducidad.

La lectura se realizará a las 72 h midiendo en milímetros la induración que se obtenga en la zona de la inyección y haciendo la medición según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo.(71) Sólo hay que medir los límites de la induración y, si únicamente hay eritema sin induración, el resultado se registrará como 0 mm. En caso de que la lectura no pueda realizarse a las 48-72 h, también será válida si se efectúa antes de los 7 días.

No existen diferencias significativas entre las diferentes técnicas de detección y medida de la induración, siempre y cuando se realicen con personal entrenado. (72) El método más empleado es el de la palpación aunque también se han desarrollado distintas técnicas como es el “sistema del bolígrafo” y el uso de un calibrador o pie de rey.

Repetición de la prueba de la tuberculina (efecto empuje, refuerzo o booster)

La reactividad tuberculinica causada por infección por M. tuberculosis continúa toda la vida de los individuos, incluso después de administrar tratamiento para la infección latente, pero el grado de respuesta a la tuberculina no permanece invariable, ya que puede debilitarse con el tiempo aunque no llega a desaparecer. Este fenómeno se observa en pacientes de edad avanzada que contrajeron la infección en su juventud. La PT no sensibiliza a una persona no infectada aunque se realice más de una vez.

Por tanto, personas infectadas muchos años pueden tener una reacción negativa a la PT; sin embargo, si se vuelve a realizar una nueva PT en un periodo comprendido entre dos semanas y un año pueden presentar una prueba positiva.(73),(74) Este fenómeno, llamado booster, empuje o refuerzo, se presenta porque la primera prueba “refuerza” la respuesta inmune que ha disminuido a lo largo de los años.

Las tasas de positividad del booster dependen de las poblaciones estudiadas y de la prevalencia de infección de micobacterias no tuberculosas que también podrían reactivar una reacción booster. En Estados Unidos se asume una positividad del 10% de la población sanitaria tras un efecto booster.(75)

La PT, aunque se practique más de una vez, no sensibiliza, por la relativamente pequeña masa molecular de los componentes proteicos (10.000 Da) del PPD.

Interpretación de la PT

Para interpretar el resultado de la PT adecuadamente deben comprenderse sus limitaciones. Su sensibilidad, especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos que ofrece esta prueba.

Sensibilidad PT

Corresponde al porcentaje de pacientes con ILTB o TB que tienen un test positivo. Para interpretar los datos referentes a la sensibilidad, hay que tener en cuenta tres situaciones, la primera es que, tanto para el diagnóstico de infección latente tuberculosa como de enfermedad tuberculosa, aún hoy se carece de una técnica de referencia o “gold standard”. La segunda es que estos test se utilizan para el cribado de ILTB y que su sensibilidad deriva de los resultados de los pacientes en los que se confirma enfermedad tuberculosa activa (una situación inmunitaria diferente). Por lo tanto, la sensibilidad puede estar infravalorada ya que la confirmación de la validez del test se realiza con aquellos pacientes con PT positivas que tras el seguimiento desarrollan la enfermedad, es decir, que no desarrollaron un control de la infección. Y la tercera situación es que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa no puede trasladarse con precisión al diagnóstico de infección latente, pues ésta no puede estimarse directamente.

La sensibilidad puede verse afectada por los falsos negativos. Estos pueden deberse a defectos de la técnica o a enfermedades y situaciones que provoquen inmunodepresión, incluida la TB grave y la pleural, (hasta un 25% de los casos con tuberculosis activa presenta un PPD negativo) Un falso negativo en pacientes tuberculosos puede deberse al estado de inmunosupresión general provocado por la propia enfermedad, de hecho la mayor parte de estos pacientes revierten a positivo tras tres semanas de tratamiento, cuando comienza la recuperación de la respuesta inmune.(76) Tabla 5

Es necesario recordar que existe un periodo ventana entre la infección y la positivización de la PT, pueden transcurrir entre 2-12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados pasen al torrente circulatorio y puedan dar a conocer la tuberculina depositada en la dermis. Además en población infantil no se observa positividad hasta pasados los 6 meses de vida.

Los metaanálisis publicados recientemente con pacientes inmunocompetentes, en su mayoría en países desarrollados, sitúan la sensibilidad de la prueba de la tuberculina entre un 70% (80) un 77%.(81) El método de dos pasos TST y (reTST o Two step) aumenta la sensibilidad hasta en un 10%(82) y se detectan infecciones latentes tuberculosas en pacientes que precisan una estimulación antigénica mayor. Los diversos metaanálisis publicados coinciden en subrayar la existencia de limitaciones en las conclusiones, ya que la sensibilidad de la prueba de la tuberculina varía notablemente en los estudios consultados, pues la medida de la induración a partir de la cual se considera ILTB es distinta en cada país, ya que se fija por las autoridades sanitarias dependiendo de la tasa de vacunación poblacional y la prevalencia de la enfermedad como explicaremos mas adelante.

Especificidad de la PT

Es el porcentaje de pacientes que no presenta contacto con el bacilo y que presenta un test negativo. Una falsa positividad de la reacción a la tuberculina puede venir determinada por diversos motivos restando especificidad a la prueba. Tabla 4

El principal inconveniente de la PT radica en que la mayoría de las proteínas presentes en el PPD no son específicas de *Micobacterium tuberculosis*, sino que las comparte con otras micobacterias. Esto provoca una disminución de la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias no tuberculosas o vacunados contra la TB también responden inmunológicamente al PPD.

La vacunación se realiza con un bacilo vivo de la cepa de *Micobacterium bovis* desarrollada por Calmette y Guérin que comenzó a utilizarse en 1921 en seres humanos. Desde entonces es la única vacuna que se utiliza para la prevención de la tuberculosis.

Falsos positivos de la prueba de la tuberculina
<p>Individuos vacunados con BCG (cepas atenuadas de M. Bovis)</p> <p>Infección por Micobacterias ambientales oportunistas</p> <p>Individuos no sensibilizados a M. tuberculosis que recientemente han recibido transfusiones sanguíneas de donantes sensibilizados</p> <p>Rotura de vaso o infección en la zona de inyección</p>

Tabla 4. Falsos negativos a la Prueba de la Tuberculina

FALSOS NEGATIVOS DE LA PUEBA TUBERCULINA
Relacionado con el individuo al que se le realiza la PT
Infecciones víricas VIH, varicela, sarampión parotiditis
Infecciones bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, lepra, tosferina, tuberculosis severa
Infecciones fúngicas (blastomycosis)
Vacunaciones con virus vivos: sarampión, parotiditis, varicela
Alteraciones metabólicas: insuficiencia renal crónica
Alteraciones del estado proteico depleción proteica severa, afibrinogenemia
Enfermedades de órganos linfoides: linfomas, leucemia linfocítica crónica, sarcoidosis
Fármacos: corticoides y otros inmunosupresores
Edades extremas de la vida recién nacidos y ancianos
Situaciones de estrés: grandes quemados, EICH (enfermedad injerto contra huésped)...
Relacionado con la tuberculina utilizada
Almacenamiento inadecuado exposición a la luz y calor
Dilución inapropiada o desnaturalización química
Adsorción(parcial control con Tween 80)
Relacionado con el método de administración:
Inyección de cantidad insuficiente
Inyección subcutánea
Inyección muy superficial o en áreas ya inflamadas
Lectura inadecuada

Tabla 5. Falsos negativos a la Prueba de la Tuberculina

Las vacunas con virus vivos atenuados (polio, varicela, fiebre amarilla, tifus oral (TY21a) BCG, pueden suprimir la respuesta a la PT tras 48 horas de la por lo que se recomienda realizar la PT el mismo día de la vacunación o esperar de 4-6 semanas para la realización de misma. También, los falsos negativos pueden ser la consecuencia de una ausencia de reactividad generalizada (anergia). Aparte de la inmunosupresión generada por infecciones como el VIH o la farmacológica, existen otras circunstancias que contribuyen al estado de anergia, como son: la leucocitosis, la anemia, el embarazo, la uremia, la diabetes mellitus, la cirugía, la sarcoidosis, y un estado nutricional deficiente. (77)(78)

El estado de anergia se puede demostrar midiendo la respuesta cutánea a la aplicación intradérmica de un multitest que contiene varios antígenos de distribución ubicua, cuya inducción ha ocurrido en forma natural y un control negativo de glicerina. En España se ha establecido un porcentaje de anérgicos, en población general sana de alrededor del 1%. (79)

La BCG no impide la infección tuberculosa y limita su efecto protector a enlentecer la evolución patogénica de la enfermedad, además los efectos protectores son relativos, pasajeros e imprevisibles.

Se incorporó al Programa Ampliado de Vacunación por la Organización Mundial de la Salud (OMS) vacunándose desde entonces a buena parte de la población mundial. A pesar de ser una de las vacunas más utilizadas en el planeta sigue siendo la más controvertida de todas, dada su variabilidad, duración e interferencias que genera en el diagnóstico con la PT. Aunque es relativamente inocua, su aplicación en pacientes inmunosuprimidos puede producir numerosas complicaciones vacunales (lesiones diseminadas, TB postprimaria, meningitis tuberculosa, e incluso muerte).

El *Micobacterium bovis* empleado para la vacunación comparte más de 200 antígenos con el bacilo de Koch; por lo tanto, la positividad a la prueba de la tuberculina puede aparecer en vacunados con BCG. Habitualmente genera una induración con un diámetro inferior a 15 mm, con menor infiltración y de color más rosado que la reacción debida a la infección por el bacilo tuberculoso pero, en la realidad, ni los mayores expertos pueden tener seguridad de que una reacción tuberculínica determinada sea debida a la infección tuberculosa o una reacción cruzada vacunal .(83)

Viene al caso mencionar que los estudios publicados sobre pacientes vacunados con las cepas BCG17 indican que únicamente reaccionaban el 20% de los niños vacunados al año de a la realización de la PT, y a los 5 años sólo lo hacía el 5% de estos niños, lo que concordaba con la opinión generalmente admitida de que, con el transcurso de los años, la hipersensibilidad celular retardada inducida por la vacunación BCG desaparecía, limitando a 10-15 años el tiempo que dura la reactividad cutánea a la PT inducida por la vacuna. (84),(85)

Estudios internacionales que incluyen diferentes vacunas, poblaciones y grupos de edad, también apoyan esta teoría y señalan que más del 90% de las personas vacunadas en la infancia tienen PT menores de 10 mm, y que ha ido disminuyendo su reactividad con el tiempo desde la vacunación. La temprana edad de vacunación (antes del año) es el determinante más importante en la positivización del mantoux. (90)

En las poblaciones revacunadas, comparadas con poblaciones no vacunadas existe un riesgo relativo del 2,12 IC 95% 1,5-3,0) de positividad en el primer mantoux, y hasta RR 2,65 (IC95% 1,8- 3,8) en los que además se ha realizado booster. Se ha observado que el riesgo de positividad disminuye significativamente a partir de los 15 años desde la vacunación y que los casos con tamaños de la PT > 15 mm , o fenómeno de vesiculación, se asocian con un mayor riesgo de padecer infección latente (85),(91).

En España se efectuó una amplia campaña de vacunación de BCG de recién nacidos y niños escolarizados tuberculin-negativos que duró desde 1965-1973, año desde que el que se vacunó solo a los recién nacidos y solo hasta finales de los años 70, exceptuando el País Vasco donde se continua vacunando.

Se ha calculado que la eficacia en España de la campaña anterior, en términos de prevención de tuberculosis pulmonar, supuso una reducción de la tasa de enfermedad en un 32%. Esta mejora coincide con la evolución epidemiológica que ha mostrado la tuberculosis en nuestro país (92).

Controlada la endemia tuberculosa, se suspendió la vacunación protocolizada con el objeto de aumentar la especificidad en la búsqueda de individuos enfermos e infectados para su tratamiento, consiguiendo así un mejor control epidemiológico.

En un estudio realizado hace 10 años, J. Alcaide (93) expone que los individuos con una edad media de casi 31 años, vacunados durante el período neonatal o escolar, continuaban reaccionando a la PT en mayor proporción que los no vacunados. El tamaño medio de la induración fue de 5,81 mm en los individuos vacunados frente al 2,07mm de los no vacunados, con significación estadística en todas las agrupaciones establecidas. Esto también ha sido descrito por otros autores españoles, aunque la mayoría de estos estudios fueron realizados hace más de 15 años. Entre estos cabe destacar los indicados en la tabla 6.

Ref bibliográfica y año publicación	Vacunados BCG (%)	Reactores en (%)	ODDS RATIO
1990(86)	BCG 34 No 66	51 40	1,56
1996(87)	BCG 43 No 55	61 28	3,9
1997(88)	BCG 36 No 64	45 20	3,14
1998(89)	BCG 34 No 65	66 34	6,24

Tabla 6. Distribución de vacunados BCG y reactivadores a la tuberculina en España

Como conclusión y a pesar de lo descrito en España la mayoría de las guías clínicas indican que la historia previa de vacunación con BCG no debería influir en la indicación o la interpretación de la PT ni en la decisión respecto al tratamiento preventivo más aún si el paciente es menor de 40 años (salvo en los casos de administración en los últimos 12 meses o vacunación en la edad adulta).(94)

Hay que tener precaución en la interpretación de la PT en el paciente vacunado que está inmunosuprimido o es candidato a tratamiento inmunosupresor(55). El riesgo de asumir una positividad de la PT a la BCG y no realizar profilaxis quedó reflejado en el trabajo de Takeuchi y *col.* que registraron 14 casos de tuberculosis en pacientes con AR tratados con infliximab de los cuales 11 no hicieron quimioprofilaxis basándose en que la positividad a la PT era causada por la BCG.(95)

Otro factor que interfiere en la especificidad de la PT es la infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) provocando respuestas tuberculínicas con reactividad “cruzada”.

En un metaanálisis de 12 estudios (96), llegaron a la conclusión de que, en caso de la infección causada por una micobacteria atípica, la pápula generada por PPD-RT 23 Tween 80 tiene un diámetro menor que si la infección es tuberculosa, y que habitualmente no supera los 10 mm.

Actualmente en España la infección por micobacterias atípicas (MNT) es poco prevalente. Las MNT, junto con el *M. avium* complex y el *M. kansasii*, son las que causan afección humana con mayor frecuencia. Sin embargo, dado que no es una enfermedad de declaración obligatoria, no se conoce con exactitud la tasa de enfermedad causada por éstos gérmenes.

Los estudios realizados en el norte de España (Vizcaya y Cataluña)(97) en población pediátrica con intradermorreacciones frente a sensitinas de *Micobacterium avium*, Villate y *col* (98) hallaron que al menos el 5,2% de la muestra estaría infectada por *M. avium* y, principalmente, cuando se establecían tamaños de induración de tamaño de 5 a 10 mm. Asimismo, demostraron la existencia de interferencias al practicar un test doble con tuberculina y sensitina de *M. avium* (M.A.).

También podría alterar la interpretación de la prueba una técnica inadecuada que de lugar a la formación de hematoma o que cause una infección.

Por lo tanto, la especificidad de la prueba de la tuberculina en las poblaciones no vacunadas y con baja tasa de infecciones por micobacterias es muy alta, un 97% con un IC (95%-99%); mientras que es baja y muy heterogénea en las poblaciones que por el contrario tienen altas tasas de vacunación o infecciones por otras micobacterias.

En todo caso, la especificidad depende del criterio utilizado para definir un test como positivo ya que se podría mejorar aumentando el punto de corte.

Por otra parte, en cualquier población, la posibilidad de que un test positivo represente una infección verdadera viene determinada por la prevalencia de ILTB de la población. Así a mayor prevalencia mayor sensibilidad. Por ejemplo en poblaciones donde la prevalencia de la ILTB sea alta y alcance un 50% de la población la sensibilidad alcanzaría el 95 y la especificidad el 99%. En un país como España donde la prevalencia es de aproximadamente del 25% la sensibilidad bajaría al 87%. Sin embargo en la población de Estados Unidos donde se ha estimado que la tasa de infección corresponde a un 5-10%, hace que el valor predictivo positivo de la prueba sea bajo alcanzando una sensibilidad cercana al 60%. En países con tasas de tuberculosis muy bajas, si no concurren antecedentes previos de exposición conocida, la incidencia de ILTB se estima en el 0,1-0,01. Por lo tanto, no se recomienda el cribado en esta población, salvo contacto conocido, ya que es más probable un falso positivo que una ILTB verdadera.

De este modo, entre personas con antecedentes de contactos con personas infectadas y que han estado en contacto estrecho, existe de un 15 a un 50% de probabilidades de infectarse. En estas poblaciones, la PT es muy específica y un test positivo es altamente indicativo de ILTB.

Para la lectura diagnóstica no sólo se tendrán en cuenta todos los datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, sino también la situación clínica del individuo.

Algunos autores como Dr. Menzies, con datos de una amplia revisión de la literatura publicada en los últimos 40 años, han desarrollado algoritmos diagnósticos Data Web (99), que ayudan a la interpretación de la prueba de la tuberculina.(100)

Esta herramienta ayuda a estimar el riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa en un individuo con un TST ≥ 10 mm. El cálculo de riesgo anual de desarrollo de la enfermedad y su riesgo acumulativo de por vida, se basa en sus antecedentes de vacunación, comorbilidades, y datos epidemiológicos (edad, lugar de residencia, ámbito laboral...) y factores de riesgo médicos o radiográficos que aumenten la probabilidad de reactivación. Para el cálculo de estos datos se realizó una amplia revisión de la literatura publicada en los últimos 40 años.

El cálculo del valor predictivo positivo del TST está basado en los siguientes parámetros: el tamaño de la reacción, la probabilidad de falso positivo por exposición a micobacteria no tuberculosa o vacunación BCG y la probabilidad de presentar una infección latente tuberculosa real.

El riesgo anual de desarrollo de enfermedad tuberculosa está estimado basándose en la incidencia anual de enfermedad en población sana y el riesgo relativo (RR) de enfermedad de los distintos hallazgos radiológicos y médicos.

El producto del RR por el valor predictivo positivo y, todo ello, multiplicado por el número de años de supervivencia, proporciona el riesgo acumulativo de enfermedad tuberculosa de por vida. No obstante, el riesgo acumulativo de desarrollo de enfermedad es bajo en pacientes adultos sanos con bajo riesgo, aun siendo el TST una intradermorreacción por ILTB. Debido a lo anterior se recomienda realizar un cribado sólo de aquellos pacientes que presenten un riesgo potencial de desarrollo de enfermedad (factores médicos o radiográficos) que precisen quimioprofilaxis.

Los autores del algoritmo diagnóstico reconocen que el método tiene limitaciones debido a que la prevalencia de infección, en las distintas áreas geográficas, ya que está calculada basándose en la incidencia de pacientes bacilíferos con cultivo de esputo positivo con datos obtenidos de la OMS. En algunos países de baja incidencia, esta estimación puede ser imprecisa e, igualmente, dicho cálculo ignora la capacidad potencial de transmisión de pacientes bacilíferos con cultivo de esputo negativo, que son fuentes del 25% de las infecciones. (101) Este algoritmo quedará invalidado si la proporción de bacilíferos cambiara en las próximas décadas.

El algoritmo no contempla el VPP o el riesgo de enfermedad para reacciones de 5-9 mm (actualmente en desarrollo) y tampoco contempla los falsos negativos.

Interpretación de la Prueba de la tuberculina en España

Según el Documento de consenso conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), se considerará que una PT es positiva cuando presente una induración igual o mayor de 5 mm en personas no vacunadas. (55)

En los vacunados se acepta que la respuesta a la PT de 5 mm o superior es indicativa de infección por *M. tuberculosis* si presenta alguno de los siguientes factores de riesgo: convivientes con enfermos tuberculosos bacilíferos o contactos frecuentes, personas cuya

radiografía de tórax ofrezca imágenes indicativas de TB inactiva (demostrada con bacteriología y control evolutivo), infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con factores de riesgo para infección por el VIH, y silicóticos.

La dificultad de discernir entre el efecto de la vacuna y la infección tuberculosa hace que en pacientes con elevado riesgo de progresión a la enfermedad tras infectarse, no se tenga en cuenta el antecedente de vacunación.

Si el vacunado no se encuentra en ninguna de estas circunstancias, se valorará individualmente cada caso. Para ello se tendrá en cuenta: la fecha de la vacunación, las dosis recibidas y el tamaño de la induración; pues a mayor diámetro de la induración hay más probabilidad de que la causa de la respuesta a la PT sea la infección tuberculosa natural, en especial si supera los 15 mm de diámetro, aunque nunca pueda descartarse que se deba a la vacuna antituberculosa.

En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos o inmunosupresores incluidos los corticoides), se acepta como positiva cualquier induración de la PT.

Las reacciones tuberculínicas con vesiculación o necrosis en la zona de inoculación también se consideran indicativas de infección tuberculosa, independientemente del tamaño de la induración o antecedente vacunal.

En una persona con reactividad dudosa, debe realizarse un refuerzo en una a tres semanas más tarde de la primera PT, para evitar el efecto booster. Las reacciones dudosas, cuando son claramente positivas, suelen mostrar diámetros de induración mayores de 10 mm tras la segunda aplicación. El resultado de la segunda prueba es el que se considera “basal”. Si es positivo, se considera infectado y si es negativo, no infectado.

3.2.2 Técnicas serológicas in vitro de Interferón-Gamma Release Assays

Estas técnicas, denominadas Interferón Gamma Release Assays (IGRA), se basan en el principio de que las células T sensibilizadas de los individuos infectados producen interferón (IFN) gamma al reencontrarse con los antígenos de *M. tuberculosis*. La liberación de IFN se puede cuantificar mediante ELISA (Quanti-FERON-TB Gold in Tube) , o ELISPOT (T-SPOT.TB) tras la estimulación in vitro de los linfocitos con los antígenos micobacterianos. Actualmente existen dos técnicas comercializadas para el diagnóstico de la infección / enfermedad tuberculosa: Quanti-FERON-TB Gold in Tube, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) y (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec, Oxford,UK)

Estas nuevas técnicas permiten discriminar a los pacientes vacunados por BCG y a los infectados por algunas micobacterias ambientales. Además se realizan mediante una única extracción de sangre y no precisa que el paciente acuda una segunda vez a la lectura como el mantoux. Otra ventaja adicional es que incorpora controles para detectar anergia y excluir a los falsos negativos. Pero se necesita un laboratorio equipado con personal entrenado, se desconoce el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa cuando son positivos y su negatividad no excluye esta posibilidad.

Tipos de IGRAs y métodos de realización

Desde que en el año 2001 fue aprobado por la FDA el primer test QuantiFERON-TB test (QTF) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) para el diagnóstico de ILTB, se han realizado múltiples modificaciones.

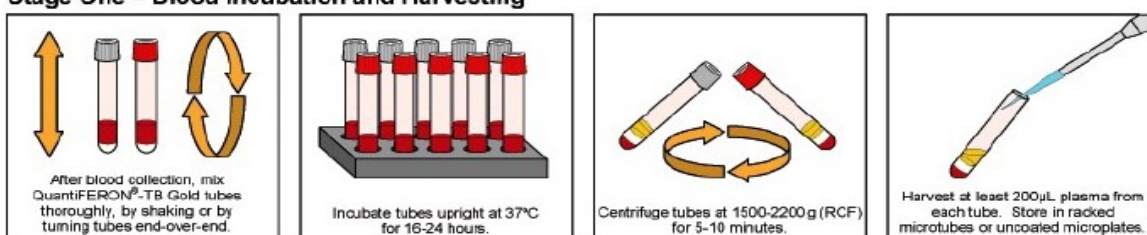
La primera generación de IGRA, QTF fue retirada en el año 2005 por presentar menor especificidad que la PT (102)

Para mejorar la especificidad frente a la PT se desarrollaron una segunda generación de IGRAs que presentaban Early Secretory Antigenic target-6 (ESAT-6) y Cultura Filtrate Protein 10 (CFP-10) Estas proteínas se encuentran en el *M. tuberculosis* y estimulan la fabricación de INF- γ en la mayoría de las personas infectadas, pero no se encuentra en la vacuna BCG y ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (103), aunque si presentes en *M. Kansasii*, *M. szulgai*, and *M. marinum* pudiendo generar un falso positivo.

En el año 2005 QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) fue el segundo IGRA aprobado por la FDA. Las CDC recomendaron la utilización de este test en todas las circunstancias en cuales el TST fuese recomendado incluido

la investigación de contactos, evaluación de inmigrantes y programas de cribado para control de infección (por ejemplo en personal hospitalario). Presentaba una limitación, el resultado tenía que obtenerse en laboratorios que pudiesen procesar la muestra en poco tiempo tras la extracción ya que precisaban mantener la muestra de sangre fresca con los linfocitos viables. En el año 2007 fue aprobado por la FDA para subsanar este problema la última generación QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia), y que además de utilizar ESAT-6, CFP10 añadía un tercer antígeno micobacteriano: el TB 7.7. Este último QFT-GIT) actualmente está comercializado en nuestro país y disponible en algunos centros hospitalarios.

Stage One – Blood Incubation and Harvesting



Stage Two – Human IFN-γ ELISA

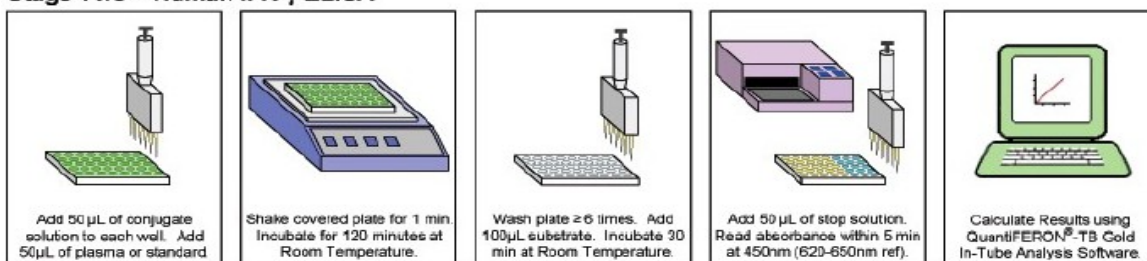


Figura 6. Método realización QuantiFERON[®] Gold in tube. Imagen [www. Cellestis.com](http://www.cellestis.com)

Método de realización e interpretación de QuantiFERON-TB-γ Gold[®] (QFT-TB Gold):

La prueba se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina (no sirve otro anticoagulante) en cada uno de los cuatro pocillos que contienen los diferentes antígenos: suero salino como control negativo; fitohemaglutinina como control positivo, para medir la capacidad de linfoproliferación de los linfocitos de cada paciente; y los antígenos referidos con anterioridad. La sangre se debe incubar con estos antígenos antes de las siguientes doce horas de su extracción. Siguiendo un periodo de incubación durante 16-24 h a una temperatura de 37°C, se determina la concentración de interferón-γ en el plasma mediante una técnica de ELISA. Los resultados deben ser calculados usando un software proporcionado por el fabricante. Junto con unos criterios de interpretación aprobados por la FDA para QuantiFERON-TB Gold In Tube Test (QFT-GIT). Tabla 7

Interpretación	Nil*	TB respuesta**	Mitogen Respuesta^
Positivo	≤ 8.0	≥ 0,35IU/ml y ≥25%Nil	cualquiera
Negativo	≤ 8.0	< 0,35IU/ml y <25%Nil	≥ 0,5
Indeterminado	≤ 8.0	< 0,35IU/ml y <25%Nil	<0,5
	>8,0	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 7. Criterios de interpretación de QTF TB Gold

*Concentración de INF- γ en sangre incubada sin antígeno

** Concentración de INF- γ en sangre incubada con los antígenos ESAT-6, CFP10 y TB 7.7, menos la concentración de INF- γ en sangre cultivada sin antígeno

^ Concentración de INF- γ en sangre estimulada con mitogen menos Nil

Disponibles:

<http://www.cellestits.com/IRM/content/pdf/QantiFeron%20US%20VferG-Jan2010%20N0%20TRIMS.pdf>

En julio 2008 fue aprobada por la FDA la otra técnica serológica disponible en la actualidad, el T- Spot. Se basa en el mismo principio que el QFT-TB Gold; la identificación de linfocitos T productores de interferón- γ en respuesta a péptidos proteicos de ESAT-6 y CFP-10 en lugar de los antígenos enteros mediante ELISPot.

- Método de realización e interpretación T-SPOT.TB[®] assay:

El T-Spot, no utiliza sangre total sino que precisa la separación previa de células mononucleares para su estimulación, y la presencia de interferón- γ se determina por ELISpot en lugar de ELISA. Se precisan 4 pocillos y en cada pocillo se debe añadir un número concreto de mononucleares $2,5 \times 10^5$. En estos se incluyen los péptidos proteicos de ESAT-6 y CFP-10, un control negativo con suero salino y un control positivo con fitohemaglutinina. Los resultados se contabilizan como spot forming cells o células productoras de mancha. Cada mancha representa la huella de un linfocito T individual secretor de interferón- γ , y la evaluación del número de manchas obtenidas, determina la abundancia de linfocitos T sensibles a M. tuberculosis en sangre periférica.

Técnicamente, T-SPOT.TB, requiere más sangre, mayor tiempo de preparación y es más difícil de realizar que QFT-TB Gold. La FDA publicó unos criterios para la interpretación T-Spot incluyendo un área de incertidumbre igual a cinco seis o siete spot en el pocillo de los antígenos. La utilización de una categoría de resultados indeterminados aumentaba la especificidad y la sensibilidad minimizando los falsos positivos y negativos cerca del punto de corte.

Interpretación	Control - suero *	Pocillo con antígenos**	Control + Fitohemaglutinina [^]
Positivo	≤ 10 spots	≥ 8 spots	cualquiera
Borderline	≤ 10 spots	5,6,7 spots	cualquiera
Negativo	≤ 10 spots	≤ 4spots	cualquiera
Indeterminado ^α	>10 spots ≤ 10 spots	Cualquiera < 5 spots	Cualquiera < 20 spots

Tabla 8. Criterios de interpretación para T-SPOT.TB.

Disponible: <http://www.oxfordimmunotec.com/USpageInsert>.

**Número de spots tras la incubación de células mononucleares en medio de cultivo sin antígenos*

***Mayor número de spots resultantes de la estimulación de células mononucleares con dos grupos separados de péptidos de ESAT-6 y de CCFP-10 menos Número de spots generados en el medio sin antígenos*

[^]Número de spots tras la estimulación de mononucleares con mitogen sin ajuste por el número de spots resultantes de la incubación de mononucleares sin antígeno^α

Debido a las posibles variaciones biológicas y sistemáticas, un intervalo de recuento de manchas o "spots" entre 5 y 7 puede considerarse como zona indeterminada

Concordancia entre los diferentes test

Las concordancias entre los test para detección de ILTB varían ampliamente en los trabajos publicados. Las discordancias en los resultados obtenidos con la PT respecto a los obtenidos con las técnicas in vitro van de un 10 a un 40%. (104) Hay que resaltar que estas técnicas no son comparables ya que cada uno mide de diferente manera y diferentes aspectos de la respuesta inmune utilizando criterios de interpretación distintos por lo que los resultados de los test no deben ser intercambiables ya que las diferentes pruebas pueden dar resultados diferentes.

Dados los pocos años que llevan comercializadas estas técnicas faltan estudios prospectivos que aporten datos sobre el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con un contacto reciente y PT positiva y test in vitro negativo o viceversa. (105) Además futuros estudios podrían definir cuál de estas pruebas predice mejor la evolución a TB activa, es decir, cuál identifica mejor a las personas que más se beneficiarán de la quimioprofilaxis. Hasta ahora se conoce que de un 10 a un 5 % de los pacientes que presentan una PT positiva desarrollaran tuberculosis a lo largo de su

vida. Estudios realizados recientemente en Alemania con QTF-GIT y TST con punto de corte de 5 mm, la sensibilidad del QTF-GIT para la predicción de desarrollo de una tuberculosis futura, parecía ser superior a la del TST con significación estadística. Un 2,3% de los 219 contactos con induraciones superiores a 5 mm desarrollaron tuberculosis, frente al 14,6% de los 41 contactos con QTF-GIT positivos. Sin embargo cuando el punto de corte de la TST se aumentaba a 10 mm la se la proporción de pacientes con pruebas positivas y desarrollo de la enfermedad fueron similares.(106) Otro estudio realizado en los países bajos con TST y QTF-GIT aportó una sensibilidad similar en la predicción de desarrollo de enfermedad tuberculosa en una población inmigrante con contactos recientes y en seguimiento durante dos años, utilizando para la TST un punto de corte de 5 mm.(107) Un nuevo estudio, esta vez con técnica ELISpot y TST en Gambia obtuvo resultados muy similares.(108)

Sensibilidad y Especificidad de las pruebas serológicas

Los datos de sensibilidad y especificidad varían ampliamente en los estudios publicados. Para la incorporación de estas nuevas técnicas en el algoritmo diagnóstico de ILTB y TB, se han publicado recientemente actualizaciones de distintas Guías de Práctica clínica (CDCs (102) NICE (58) y SNS español(109)). Basándose en metanálisis extensos y revisiones sistemáticas de estudios recientes han elaborado unas conclusiones dirigidas a apoyar la toma de decisiones clínicas que incluyen los datos que se exponen a continuación.

Sensibilidad

En una revisión sistemática se mostraron los resultados de 38 estudios de diagnóstico para los test IGRA comercializados(110),(actualización de un metanálisis previo).(110) En ausencia de una prueba de referencia para calcular una sensibilidad aproximada se evaluaron los pacientes que presentaban una tuberculosis activa confirmada con cultivo y excluyeron aquellos estudios con $n < 10$ pacientes o que incluían inmunosuprimidos.

La estimación conjunta de la sensibilidad de QFT Gold y QFT Gold in-Tube fue de 0,78 (IC95% 0,73 a 0,82) y 0,70 (IC95% 0,63 a 0,78) respectivamente (36 estudios, 2.095 participantes). La sensibilidad de T-SPOT.TB fue superior a la de los otros test en pacientes con tuberculosis activa alcanzado 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93).

La comparación de la sensibilidad de ambas pruebas (TST y QGIT) arrojan datos muy dispares. En cuatro estudios(111),(112),(113),(114),no existieron diferencia significativas, en tres estudios la PT demostró una sensibilidad superior(115),(116),(117) y en otros dos estudios se observó mayor sensibilidad de la técnica *in vitro*.(118),(119)

En cuanto a la comparación realizada tras la revisión sistemática realizada por los CDC de QFT-GIT y TST en pacientes enfermos con cultivos confirmados, la sensibilidad del primero fue 83% frente a la sensibilidad del segundo 89%, en pacientes inmunocompetentes. (115) , (112), (117),(114)

El estudio con mayor número de pacientes incluidos (270), fuera de la revisión sistemática, realizado en Singapur y que comparaba las tres técnicas (utilizando para la PT una punto de corte de 10mm) en pacientes con enfermedad activa confirmado mediante cultivo. Estimaba una sensibilidad del T.Spot-TB y TST similar 94% y 95% ($p=0.84$) respectivamente, mayor que la sensibilidad encontrada para QFT-GIT 83%. ($p<0.01$). (117)

Además se han descrito en los IGRA al igual que con la PT interferencias con las vacunaciones con virus vivos atenuados recomendándose la realización conjunta o que se espacie al menos a seis semanas tras la vacunación. (57)

Especificidad

Las técnicas *in vitro* fueron diseñadas para ser más específicas que las PT ya que no se positivizan ante los pacientes vacunados o la expuestos algunas micobacterias, reduciendo así los falsos positivos. La especificidad de estos test se puede estimar en individuos vacunados con la BCG sin factores de riesgo de desarrollar una infección tuberculosa, y asumiendo, que por ello, estos individuos no tienen una infección latente. La estimación de la especificidad en población considerada de bajo riesgo es generalmente alta. Es difícil comparar distintos estudios ya que estos se han realizado en diferentes regiones, dónde el grado de exposición es distinto, modificando el valor predictivo positivo. Además se han utilizado criterios de interpretación diferentes a los aprobados por la FDA y algunos pacientes clasificados como falsos positivos podrían ser pacientes infectados por un contacto desconocido.

Los estudios analizados sugieren que, independientemente de la técnica *in vitro* que estemos considerando, la especificidad de los IGRA es superior a la de la tuberculina. La especificidad conjunta de las pruebas QFT (segunda y tercera generación) fue del 0,99 (IC95% 0,98 a 1.0) entre

las personas no vacunadas con BCG y de 0,96 (IC95% 0,94 a 0,98) entre las vacunadas (para un total de 16 estudios y 1.624 participantes). Para la técnica de T-SPOT.TB la especificidad fue de 0,93 (IC95% 0,86 a 1.0) en población previamente vacunada. (110)

En las poblaciones de bajo riesgo la especificidad del QFT-GIT alcanza 99% mientras que la especificidad en esas cohortes frente a la PT baja al 85%.(120)

Limitaciones de los test serológicos IGRA

Posible efecto booster por mantoux previo

Se han observado diferentes resultados como aumento en las secreciones de INF sin contactos de riesgo “conversiones” (atribuidos a fenómenos de booster tras PT o a una reinfección reciente)

Es importante conocer que en la prueba de la tuberculina se inyecta un derivado proteico purificado (PPD) de la OT (Oíd tuberculin) esterilizado por calor, este derivado contiene los antígenos ESAT-6 and CFP-10,(121) que son utilizados también como antígenos en los IGRA comercializados (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT.GIT, [Cellestis Ltd, Carnegie, Australia] and T-SPOT®.TB [Oxford Immunotec Ltd, Oxford, U.K.], así como las fitohemaglutininas heparin-binding hemagglutinin (HBHA) que son otros antígenos específicos a la tuberculosis. Basándose en esto, una prueba de la tuberculina tiene capacidad por si sola de estimular una secreción de INF- γ en un paciente estudiado por test in vitro, evocando un falso positivo.(122) Es decir la realización de un doble cribado (primero una prueba tuberculina seguida de un test in vitro, puede estar limitada por una positivización del IGRA secundaria al PPD inoculado en la prueba de la tuberculina. Este hecho podría afectar a la especificidad de las técnicas in vitro, una de las grandes ventajas de los IGRA sobre la prueba de la tuberculina.

Se han publicados datos dispares(123) probablemente atribuidos a las diferentes características poblacionales y los tiempos utilizados desde la inoculación PT y la realización de los IGRA. Las últimas publicaciones(124) en las que se basan los datos incluidos en recientes actualizaciones de guías clínicas como la Canadiense (125) recomiendan la realización del IGRA antes de los 7 días tras la inoculación. Sugiriendo la realización del test in vitro el día que el paciente acude a la lectura del mantoux, a las 72h. Este

punto de corte de tres días parece ser una ventana segura para evitar el posible efecto booster de la PT previa.

Aun así se precisan de más datos que definan la magnitud, la frecuencia y el tiempo durante el cual una PT puede desarrollar un falso positivo en los IGRA.

IGRA dinámicos

En cuanto a la conversión de un test in vitro, se define “conversor” un paciente que tenga un cambio de positivo a negativo en un tiempo de dos años sin considerarse la magnitud cuantitativa del cambio. Este criterio tan laxo puede ser la causa de que se hayan observado más conversiones en los IGRA, que en las PT. Aún no hay datos suficientes que describan el riesgo de desarrollo de enfermedad tras la conversión de una técnica in vitro.

Además hay que destacar que las respuestas a las pruebas IGRA parecen ser dinámicas y, especialmente las débiles. Estudios longitudinales que analizaban la reproductibilidad de T-SPOT.TB y QFT-GIT en un mismo individuo a lo largo del tiempo han observado fluctuaciones de un test IGRA positivo a negativo. (126) ,(127) Se observaba un aumento en la tasa de positivos al inicio del tratamiento en pacientes con tuberculosis activa previamente IGRA negativos y posteriormente tras finalizar tratamiento su negativización.(128) En cuanto al tratamiento de la ILTB en pacientes IGRA + se observa una mayor tasa de reversiones a negativos tras completar la quimioprofilaxis. (129)

Es posible que los IGRA sean muy sensibles detectando una respuesta inmune celular a una infección reciente, pero a medida que ésta es controlada y el papel de las células T activadas ya no es tan importante, y se va cediendo el protagonismo a las células T memoria. Este puede ser el motivo por el cual el resultado de los IGRA sea dinámico y varíe según el control de la enfermedad-infección.

Se precisan estudios longitudinales específicamente diseñados para desarrollar criterios para diferenciar variaciones inespecíficas, de variaciones que puedan tener una significación clínica. No obstante la mayoría de estos fenómenos son inexplicables e inespecíficos, no pudiéndose utilizar como herramientas para el seguimiento de pacientes tratados.

Resultados Indeterminados

La presencia de resultados indeterminados obliga a ser cautos en su interpretación, ya que pueden ser debidos varias causas: la principal la utilización de fitohemaglutinina-P en el control, la incapacidad del sistema inmune para elaborar una respuesta celular adecuada, manejo inadecuado de la muestra o mala técnica. Igualmente se consideran resultados indeterminados si el control es negativo o alto en ausencia de antígeno. Dado el carácter novel de la técnica carecemos d estudios longitudinales que nos permitan conocer si individuos tuberculin positivo y test INF γ negativo o indeterminado tienen más riesgo de desarrollar una tuberculosis que los individuos que tienen los dos test negativos.

La técnica con ELISPOT parece tener menor porcentaje de resultados indeterminados incluidos en inmunosuprimidos donde la tasa de resultados indeterminados asciende.

Coste efectividad

El coste de los nuevos test difiere de forma considerable en función de cuál realicemos y el país donde se lleve a cabo. En Suiza el coste por test de T-SPOT-TB es de 129 € el quantiFERON TB-Gold (quantiferon de segunda generación) en Korea se sitúa entre 20-30\$.

Diel y col después de analizar todos los costes derivados de la administración de tuberculina, que incluían material, personal, radiografías, administración de quimioprofilaxis secundaria, inclusive los posibles falsos positivos de la tuberculina y seguimiento, estimó que el coste por contacto era de 91 €. Sin embargo, cuando se realiza QTF-G exclusivamente a los contactos con tuberculina positivos, el coste disminuía en un 43% y se situaba en los 52 €. (80) Por lo que una estrategia recomendada en países de baja incidencia de TB, consiste en aplicar PT a todos los contactos de casos, y un IGRA como prueba confirmatoria, sólo a los que resultan PT positivos. Ello permitiría ahorrar con respecto a la aplicación de IGRA como prueba única, y además puede mejorar la especificidad diagnóstica, ya que los posibles falsos positivos a la PT por vacunación BCG, resultarán negativos al IGRA.(130)

En los países en donde la incidencia es mediana o alta, se debe privilegiar la sensibilidad para no perder oportunidades, ya sea de prevenir la enfermedad mediante quimioprofilaxis o de completar su diagnóstico y tratamiento.

3.2.3 Diagnóstico de ILTB en paciente inmunosuprimido (PT VS IGRA)

El resultado de estos test, que miden la respuesta inmunitaria, en poblaciones que se encuentran bajo una inmunosupresión es difícil de interpretar, y hay que seguir asumiendo ciertas limitaciones, ya que los resultados pueden variar dependiendo el tipo de inmunosupresión. (131)

En los trabajos realizados sobre pacientes HIV la mayoría de los autores de resaltan: que existe mayor numero de resultados indeterminados, cuando mayor es la linfopenia (<200 linfocitos / mm³) tanto en las pruebas serológicas como las PT(132),(133). Además sugieren, que en pacientes VIH no hay estudios con potencia suficiente que indiquen cuál es el método diagnostico más idóneo para descartar ILTB, y abogan por una individualización dependiendo de la situación clínica del paciente.(134)

En los últimos años se han utilizado estas técnicas para el diagnostico de ILTB en pacientes con enfermedades crónicas que requieren tratamientos prolongados con fármacos que afectan a la inmunidad celular (esteroides, ciclosporina, metotrexato, anti TNF, etc.) La mayoría de estos pacientes padecen patologías reumatológicas o digestivas que precisan tratamiento inmunosupresor como metotrexato o glucocorticoides para el control de su enfermedad y que no puede ser retirado previo a la realización de estas pruebas. Los resultados de los estudios que analizan el impacto de fármacos inmunosupresores incluidos los propios fármacos biológicos en la respuesta de las diversas técnicas diagnosticas difieren. Bartalesi y col (135) en una amplia muestra de pacientes reumatológicos bajo diferentes tratamientos concluyeron que los esteroides afectaban a la positivización del PT y el QTF-GIT (OR 0.4 y 0.3 respectivamente) y que los pacientes que precisaban tratamiento asociado al anti TNF disminuían la respuesta a la PT (OR 0,3) sin afectarse el resultado de la prueba serológica. Estos resultados son diferentes de los publicados por Malitus y col y que evaluaba a 142 pacientes con patologías inflamatoria reumatológica tratados con fármacos inmunosupresores incluidos los anti TNF. Los resultados reflejaron que el QFT reflejaba mejor que la PT la posibilidad de infección y que los esteroides y los tratamientos clásicos (metotrexato, corticoides) no modificaban la respuesta del QTF, pero esta si se veía modificada por el uso de fármacos TNF- α (136). Estos resultados además se apoyaban en estudios in vitro que demuestran que los anti TNF disminuyen la activación de los

linfocitos CD4+ por los antígenos micobacterianos, lo que se traduce en una menor secreción de IFN- γ .(31)

En cuanto el estudio de ILTB en pacientes reumatológicos frente a controles sanos, también existen datos dispares, autores como Ponce de Leon y col 2008, encontraron una tasa menor de ILTB en pacientes con AR (45%) que en los controles 59% (137) o Papay y col 2010, que demostraron una tasa menor de positividad de los IGRA en enfermedades inflamatoria intestinal bajo tratamiento biológico comparado con aquellos que no se encontraban en tratamiento.(138). En contra otros autores han obtenido tasas similares (Greenberg y col Schoepfer y col. 2009 (139),Shovman y col 2009 (140)incluso tasas superiores Gogus y col.,2009 (141) Inanc y col.,2009)(142) en otro tipo de patologías autoinflamatorias.

Los estudios publicados que comparan ambos test en pacientes reumatológicos en tratamiento anti TNF o candidatos a estos siguen mostrando altas tasas de discordancias entre ambos test. A pesar de la multitud de estudios realizados no se puede obtener datos concluyentes debido a diferencias metodológicas (como las diferentes tasas de vacunación, tipos de IGRA utilizados, tasas de tuberculosis, exposición a fármacos inmunosupresores etc...) y a los pequeños tamaños de la muestrales. En ellos se concluye que la concordancia entre la PT y los IGRA es baja y que los resultados discordantes PT(+), IGRA(–) tienen su origen en la vacunación previa con BCG.

En lo que se refiere a la correlación entre IGRA y factores de riesgo para TB, en un reciente estudio realizado sobre 142 pacientes con enfermedad mediada por mecanismo inflamatorio (143) los IGRA estaban más estrechamente relacionados con factores de riesgo para ILTB que la tuberculina. (57)

No obstante aún no existiendo un consenso entre las diferentes guías clínicas debido a la discordancia de datos, en general los datos disponibles sugieren que el T-SPOT-TB es más sensible que la prueba de la tuberculina y el quantiFERON TB-G con un porcentaje menor de estudios indeterminados, aunque estos datos hay que interpretarlo con reservas dada la baja potencia estadística de los estudios y los diferentes grados de inmunosupresión. (144)

Los principales estudios se recogen en la tabla 9.

Estudio	País	IGRA	Sujetos n	BCG %	% Indetermin	κ	Resultados Concordantes		Resultados Discordantes	
							PT+/IG+	PT-/IG-	PT-/IG+	PT+/IG-
Cobanoglu (145)	Turquia	QFT-GIT	68 casos 38cont	100	10.35.3	0.14-0.05	8(13.1)0	23 (37.7) 23 (63.8)	1(1.6) 1 (2.8)	29(47.5) 12 (33.3)
Mariette (146)	Francia	QFT-GIT ELISPOT	392 392	65.7	2.8 6.4	0,17 0,23	16 24	294 282	23 35	59 51
Matulis (147)	Suiza	QFT-GIT	142	83	6	0.16	10 (7)	60 (44.7)	5 (3.5)	34 (25.4)
Pratt (148)	UK	QFT-GIT	101	78.5	9.9		NA\$	NA\$	NA\$	NA\$
Kobashi (133)	Japón	QFT-G	252	60.3	12.6	0.29	30 (13.6)	120 (54.5)	6 (2.8)	64 (29.1)
Dinser (149)	Alemania	IGRA	97	5.1	0	0.31	6 (6.2)	74 (76.3)	10 (10.3)	7 (7.2)
P de Leon (137)	Perú	QFT-GIT	101casos 93 cont	80. 0.6	1.90	0.37 0.55	21 (20.8) 16 (17.2)	50 (49.5) 61 (65.6)	24(23) 5 (5.4)	6 (5.9) 11 (11.8)
Vassiloupolos (150)	Grecia	<u>T-SPOT_{TB}</u>	70	40	0	0.38	12 (17.1)	39 (55.7)	4 (5.7)	15 (21.5)
Bocchino (151)	Italia	<u>QFT-GITT</u> <u>SPOT_{TB}</u>	6969	2.82.8	2.85.8	0.57 0.48	14(20.9) 12 (18.5)	41 (61.2) 39 (60)	8(11.9) 9(13.8)	4 (6) 5 (7.7)
Greenber (152)	USA	QFT-G	61 cases 42 cont	27.823.3	11.5 2.4		NA	NA	NA	NA
Bartallesi (135)	Italia	QFT-GIT	398	4.1	1.5	0.55	39 (10)	306 (77.8)	13(3.3)	35 (8.9)
Chen-Der-Yuan (153)	Taiwan	QTF-GIT	242 casos	-	3.7		37	159	8	38

Tabla 9. Concordancias y discrepancias de las pruebas serológicas frente a la PT en estudios realizados en pacientes candidatos a fármacos biológicos

Como indicamos con anterioridad la respuesta inmunitaria frente al m. tuberculosis detectada por los IGRA es diferente de la proporcionada por la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD. Es decir, la información que proporciona cada una de las pruebas no tiene por qué ser necesariamente la misma.

Desde un punto de vista teórico, y los datos clínicos lo respaldan, los IGRA tienen una buena capacidad para detectar infección reciente, pero menos para identificar infección remota. El INF γ detectado lo producen las células T memoria, circulantes (efectoras), mientras que las células T memoria centrales, que no producen INF γ , precisan periodos más largos de incubación para su proliferación y transformación en células efectoras. Es plausible que, en individuos infectados en el pasado, el perfil de respuesta inmunitaria cambie con el tiempo y disminuyan las células T memoria efectoras, pero se mantenga, en circunstancias normales, la respuesta de hipersensibilidad retardada al PPD (154). Por este motivo, ante una infección de larga evolución, la respuesta al PPD se mantendría (hipersensibilidad retardada), mientras que la ausencia o la merma de células T memoria efectoras negativizaría el resultado del IGRA (respuesta efectora). Ello podría explicar discrepancias encontradas a menudo entre PT e IGRA (PT positiva e IGRA

negativa) en sujetos sin vacuna BCG, en las cuales el resultado positivo de la PT no se pudiese atribuir a la vacunación.

En los pacientes que van a ser sometidos a inmunosupresión importa tanto la infección reciente como la remota. Por lo que con los conocimientos actuales, podemos concluir que los IGRA pueden complementar, pero no sustituir, a la PT para la valoración de infección tuberculosa en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con agentes biológicos. No se disponen de datos sobre desarrollo de tuberculosis a largo plazo que nos permitan decidir el tratamiento exclusivamente por el resultado del IGRA.

Prueba de la tuberculina negativa e IGRA positivo

En pacientes con enfermedades autoinflamatorias se ha descrito un mayor grado de anergia a la PT, ya sea por los fármacos utilizados⁽¹⁵⁵⁾ o por un incremento en el TNF α circulante. Por lo que una PT negativa no descarta necesariamente una ILTB.⁽¹⁵⁶⁾ Los IGRA en concreto el ELISPOT.TB como hemos explicado, parece tener una mayor sensibilidad que la PT y que el Quantiferon en pacientes inmunosuprimidos. Pero por el momento el único gold standard para el diagnóstico de la ILTB es el desarrollo de enfermedad activa. Hasta el momento la única evidencia clínica publicada es la positividad de la PT (PT y booster) en pacientes con AR candidatos a anti TNF⁽⁴⁰⁾. Los datos que sugieren que las técnicas serológicas son superiores en identificar la población en riesgo de desarrollar tuberculosis están apoyados en series de casos y opiniones de experto, faltan estudios prospectivos que soporten esto datos.⁽¹⁵⁷⁾

Prueba de la tuberculina positiva e IGRA negativo

Actualmente carecemos de estudios longitudinales, que nos permitan conocer si los individuos reactivos a la PT con una IGRA negativo, tienen más riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa en un futuro que los individuos negativos para los dos test. Un estudio de contactos inmunocompetentes realizado en Japón no se constató ningún caso de TB a lo largo de un periodo de seguimiento de casi 3,5 años entre 91 estudiantes PT positivo QTF-GIT negativo y que no realizaron tratamiento.⁽¹⁵⁸⁾

Las diferentes estrategias que siguen los paneles de expertos en cuanto a la utilización de las pruebas serológicas o la PT quedan reflejadas en la Tabla 10.

Tabla10. Resumen de las recomendaciones internacionales para el diagnostico y manejo de ILTB en pacientes candidatos a tratamiento biológico consenso TBNET. (159)

Pruebas diagnósticas para Población en riesgo por tmtto con anti TNF	Guía Canadiense	CDC Guías clínicas	UK NICE Guías clínicas	BTS Guías clínicas	TBNET Consenso Europeo	SNS Guías Clínicas
PT recomendado	si	si	si	Si, no válido si IS con Rx tórax normal	Si, no si vacunación con BCG	si
Interpretación PT	<i>Negativo</i> si <5mm <i>Positivo</i> ≥ 5 mm si el paciente esta IS Descartar enfermedad activa	<i>Negativo</i> si <5mm <i>Positivo</i> ≥ 5 mm si el paciente esta IS Descartar enfermedad activa	-	<i>Negativo</i> si <5mm no BCG <14 mm y BCG <i>Positivo</i> si >6mm no BCG o >15mm y BCG (valorar riesgo)		Negativo<5mm Positivo ≥ 5 mm
IGRA	QuantiFERON-TB Gold.T-SPOT.TB Realizar si sospecha de ILTB e IS con PT negativa	PT e IGRA combinados no se recomiendan. Aunque pueden ser útiles cuando alguno de los test inicialmente sea negativo y exista alto riesgo de infección	Si, Si TST es positivo (o en pacientes donde la PT sea menos sensible)	-	si**	Si, en paciente inmunosuprimido si PT negativa o si PT + y BCG reciente
Interpretación IGRA	<i>Positivo IGRA</i> , considerar ILTB independiente del resultado PT <i>Indeterminado IGRA</i> y PT + considerar ILTB <i>Negativo</i> si PT+ considerar ILTB	<i>Positivo IGRA</i> o PT considerar ILTB Negativo IGRA, no excluye ILTB	<i>Positivo IGRA</i> descartar enfermedad por Rx de Tórax, esputos, clínica y exploración <i>Indeterminado</i> . Referir a especialista en TB	-	<i>Positivo IGRA</i> o Positivo PT considerar ILTB	<i>Positivo IGRA</i> descartar enfermedad activa por Rx torax,Clínica y exploración <i>Indeterminado</i> . No descarta

BCG Bacilo de Calmette-Guérin; CDC: Clinical Disease Council BTS British Thoracic Society; TBNET Tuberculosis Network European Trials Group, PT prueba de la tuberculina NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. SNS; Sistema Nacional de Salud Español, IS inmunosuprimido

**Expertos sugieren el uso de los IGRAs o PT en individuos no vacunados BCG indistintamente pero IGRA debería utilizarse antes que la PT en los pacientes vacunados

3.3.4 Realización de radiografía de tórax en el cribado inicial

En todas las guías europeas se recomienda la realización de una radiografía de tórax (rx tórax) en proyección lateral y antero posterior antes de comenzar con un tratamiento biológico, o al menos, disponer de una realizada en los últimos tres meses. Esta práctica es controvertida porque en la mayoría de los pacientes con tuberculosis latente las radiografías de tórax son normales. (160)

En los pacientes con PT negativa pueden encontrarse lesiones indicativas de infección tuberculosa ya que existen fenómenos de anergia cutánea en enfermos crónicos.

Algunos sujetos con ILTB presentan anomalías sugestivas de infección tuberculosa previa, estas imágenes difieren de los cambios radiológicos producidos por enfermedad activa. En la ILTB podemos observar pequeños nódulos con o sin cicatrices en los lóbulos superiores asociado a pérdidas de volumen. Los nódulos y las lesiones cicatriciales fibróticas pueden contener bacilos que lleguen a progresar y desarrollar una enfermedad tuberculosa. Por el contrario, nódulos calcificados apicales o engrosamiento pleural basal poseen un menor riesgo a progresión tuberculosa. (161)

Si las radiografías presentan lesiones sugestivas de TB, existe un consenso en todas las guías clínicas: primero ha de descartarse una posible enfermedad activa (examen clínico, examen bacteriológico) y si esta queda descartada se ha de realizar tratamiento quimioproláctico independientemente del resultado de la PT o IGRA. El beneficio de tratar a los pacientes con lesiones fibróticas residuales con isoniácida quedó reflejado en un estudio que incluía a 28.000 pacientes viéndose reducido en un 65% el riesgo de desarrollar TB en los pacientes que realizaron quimioprolaxis con isoniácida frente a los que recibieron placebo. (162)

Cabe destacar que en la Guías Nacionales Norteamericanas recomienda la realización de la radiografía de tórax únicamente si alguna de las pruebas PT o IGRA son positivas. (163)(164)

3.3 Estrategia diagnóstica de la enfermedad tuberculosa

El riesgo de contagio es muy variable, necesariamente no requiere un contacto íntimo y prolongado con el enfermo. La principal fuente de infección la constituye el paciente enfermo con tuberculosis (TB) pulmonar o de vías respiratorias altas que expulsa secreciones con bacilos (llamado bacilífero). Los pacientes con baciloscopia negativa pero con cultivo de la muestra positivo tienen menor capacidad infectante. Los que tienen baciloscopia y cultivo negativos, son pacientes con mínima capacidad infectante.(165)

En los dos años siguientes al contagio, la enfermedad se desarrollará en el 50% de los casos y el porcentaje restante puede reactivarse pasados varios años e incluso tras décadas de persistencia subclínica, conduciendo a la enfermedad progresiva y a la transmisión activa de este patógeno.

Algunas condiciones como enfermedades debilitantes, inmunosupresión fisiológica o farmacológica, pueden aumentar el riesgo de progresión de infección tuberculosa a enfermedad a lo largo de los años (Tuberculosis post primaria).

Actualmente, en los países desarrollados, alrededor del 20 % de los contactos estrechos de enfermos bacilíferos presentan una conversión tuberculínica.

Los infectados con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa (TB) son: los niños menores de 5 años; los que presentan una infección reciente; los individuos coinfectados por el VIH (los que se encuentran sin tratamiento antirretroviral aumenta el riesgo al 5-10% anual); y otros inmnodeprimidos por enfermedades o por tratamientos , así como por tratamientos biológicos.

Además, existen otros factores que aumentan el riesgo de desarrollo de enfermedad: a) deficiencia de vitamina D; b) factores genéticos (déficit congénito de IL o TNF); c) conductuales (tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías); d) sociales (viviendas insalubres, pobreza, problemas sanitarios, instituciones cerradas), y e) ambientales (silicosis, asbestosis).

La enfermedad es más frecuente en varones y la edad de presentación varía. Los estudios epidemiológicos han demostrado que existen diferencias en la forma y en la edad de presentación, dependiendo de las distintas características epidemiológicas poblacionales. En áreas donde la tasa de enfermedad tuberculosa es alta (África, Asia), los casos de tuberculosis

son más frecuentes entre adultos jóvenes y la mayoría de casos ocurren por episodios de infección reciente o reinfección. Sin embargo, en Europa y Norte América la mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa ocurren en pacientes mayores por reactivaciones de infecciones latentes, y entre inmigrantes de áreas de alta tasa de tuberculosis.

En cuanto a las características clínicas, en áreas de alta prevalencia, más del 85% de los casos corresponden a tuberculosis pulmonares, mientras que los casos extrapulmonares se dan con más frecuencia en áreas de baja prevalencia, en pacientes inmunosuprimidos y entre inmigrantes de áreas endémicas.(166)

Tabla 11. Riesgo relativo de padecer enfermedad tuberculosa según diversas situaciones clínicas

Situaciones clínicas	Riesgo Relativo
VIH y SIDA	100-500
Silicosis	30
Derivación gastrointestinal	27-63
Trasplantados	20-74
Carcinoma	16
Hemodialisis	10-25,3
Gastrectomía	2,5
Diabetes Mellitus	2-4
Fumador importante	2-4
Fármacos inmunosupresores	10-12
Tmto Anti-TNF α	2-22

Así según sea la interrelación entre parásito-anfitrión, incluyendo la historia de exposición, la infección, y la enfermedad se categorizan en distintas clases o estadios de TB. (Tabla 12)

Se debe conocer la posible infección por el HIV del individuo, ya que esta puede cambiar los criterios diagnósticos y la terapéutica de la enfermedad. Es utilizada principalmente como estratificación en programas de salud pública recomendada por CDC y elaborada por American Thoracic Society.

Clase	Tipo	Descripción
0	No Infección ni exposición	No historia de exposición a TB PT negativo
I	Exposición a TB pero no evidencia de infección	Historia de exposición PT negativo
II	Infección TB sin enfermedad	PT + No evidencia clínica ni radiológica TB Estudios bacteriológicos -
III	Enfermedad TB actual	Cultivo positivo para M. tuberculosis y/o evidencia clínica o radiológica de enf. de TB actual con o sin PPD+
IV	Enfermedad TB previa	Historia previa de uno o más episodios de TB o Datos anormales radiológicos pero estables: PPD positivo, no evidencia clínica o radiológica de TB actual y estudios bacteriológicos negativos
V	Sospecha de enfermedad TB (previa o actual)	Pendiente diagnostico pero puede pertenecer: Clase III (alta probabilidad) Clase IV (baja probabilidad) Un individuo no puede pertenecer en este grupo más de 3 meses

Tabla 12 Clasificación internacional de la tuberculosis. Tabla adaptada del CDC. (83) Si una prueba de la tuberculina se clasifica como negativa o positiva depende de los factores de riesgo para TB de esa persona siendo positivo cuando PPD \geq 5 mm en pacientes con medicación inmunosupresora.

Clasificación internacional de la tuberculosis

0. Ninguna exposición a tuberculosis, no infectado. Las personas en esta clase no tienen ninguna historia de exposición y una intradermorreacción negativa a la prueba de la tuberculina.

1. Exposición de tuberculosis, ningunas pruebas de infección. Historia de exposición, pero tienen una reacción negativa a la PT. La decisión en cuanto a quimioprofilaxis en esta situación depende principalmente del grado de exposición así como el estado inmune. Si hubo exposición significativa y el paciente presenta factores de riesgo como infección por VIH o menor de 15 años de edad precisará tratamiento quimioproláctico y la realización de una nueva PT en los próximos 3 meses.

2. Infección tuberculosa latente. Son pacientes con PT positiva, y sin evidencia clínica , bacteriológica (de ser realizada) o radiográfica de enfermedad activa. El tratamiento quimioproláctico puede indicarse en algunas personas de este grupo. Estado de quimioprolaxis; nunca recibida , realizada y completa, realizada incompleta, en tratamiento actual.

3. Tuberculosis, clínicamente activa. Incluye a todos los pacientes con la tuberculosis clínicamente activa cuyos procedimientos diagnósticos son completos. Si el diagnóstico está todavía pendiente, la persona debería ser clasificada como un sospechoso de tuberculosis (Clase 5). Para pertenecer a esta categoría, una persona debe tener pruebas clínicas, bacteriológicas, y/ o radiográficas de tuberculosis activa. De manera definitiva por el aislamiento de M. tuberculosis. Una persona con reactivación de enfermedad ya pasada tuberculosa, hasta que el tratamiento para el episodio actual sea completado pertenece a la Clase 3.

4. Tuberculosis inactiva. Incluye a pacientes con historia de episodio/s de tuberculosis anteriores que presenten lesiones radiográficas sugerentes de tuberculosis pasada con PT positivas y sin signos clínicos o bacteriológicos de enfermedad activa. Pueden haber recibido tratamiento antituberculoso previo o haber completado un ciclo de quimioprolaxis. Si aún no ha sido excluida enfermedad activa o no ha recibido un tratamiento completo antituberculoso, debería ser clasificada como sospechoso de TB / (Clase 5)

5. Sospechoso de tuberculosis (diagnóstico pendiente). Si existe una sospecha de enfermedad activa el paciente ha de ser clasificado en este grupo, aunque haya iniciado tratamiento. No se debería pertenecer a este grupo más de 3 meses. Cuando los procedimientos diagnósticos hayan sido completados, los pacientes deben reclasificarse en las clases precedentes.

Métodos diagnósticos de la enfermedad tuberculosa

El diagnóstico de certeza de la enfermedad tuberculosa sólo se puede conseguir con técnicas microbiológicas, mediante el cultivo e identificación de la bacteria. Pero, lamentablemente, no son sensibles al 100%, por lo que en alrededor de un 10-15% de los casos todas estas técnicas serán negativas, a pesar de que se corresponderán con TB.

En estos casos, el diagnóstico se basará en la clínica, la epidemiología y en las técnicas de la imagen.

Técnicas Radiológicas en enfermedad tuberculosa

Tanto la TB pulmonar como la extrapulmonar carecen de signos radiológicos patognomónicos, aunque en la primera la principal sospecha diagnóstica se basa en una imagen radiológica indicativa. Es una técnica sensible, pero poco específica. Actualmente tiene una gran importancia la tomografía computarizada (TC) de alta resolución para la diferenciación entre lesiones residuales y activas.

La TB antigua, generalmente, presenta hallazgos radiológicos diferentes de la TB activa. Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la TB primaria son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas, que corresponden al foco neumónico inicial, segmentario de pequeño tamaño; b) adenopatías, sobre todo paratraqueales e hiliares, localizadas preferentemente en el hemitórax derecho; c) atelectasia segmentaria, producida por compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, sobre todo en el lóbulo medio; d) derrame pleural, que suele ser unilateral ; y e) TB miliar, que es poco frecuente y se corresponde a una diseminación hematógena inicial autolimitada.

Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar hallazgos menos característicos, e incluso la radiografía puede ser normal.(167)

Los hallazgos radiológicos de la TB reactivada o postprimaria son: a) condensaciones del tipo bronconeumónico, parcheadas de localización preferentemente posteriores en lóbulos superiores; b) cavitación única o múltiple de diversos tamaños con o sin niveles hidroaéreos; c) derrame pleural secundario a una fístula broncopleural; d) micronódulos dispersos secundarios a diseminación hematógena que pueden formar grandes cavernas por coalescencia.

TB pleural. Inicialmente aparece como un derrame pleural unilateral, pequeño o moderado. En un tercio de los casos hay enfermedad parenquimatosa visible radiológicamente en el mismo hemitórax del derrame.

TB ganglionar. La localización más frecuente es la paratraqueal derecha, hilar y mediastínica. En la TC se aprecian adenopatías con una zona central de baja atenuación y realce periférico en forma de anillo con la administración de contraste.

TB osteoarticular. Habitualmente se observa un margen de destrucción bien definido en la zona anterior del cuerpo vertebral. La progresión de la enfermedad da lugar a colapso anterior del cuerpo vertebral.

TB genitourinaria. Cuando afecta al riñón, se pueden ver calcificaciones dentro del parénquima renal deformidades del cáliz renal. Si se afecta el uréter, dilataciones e irregularidades e irregular. En la mujer la afectación genital produce deformidad y obliteración de la cavidad endometrial, así como obstrucción de las trompas de Falopio.

TB del sistema nervioso central. En la afectación meníngea, la TC puede mostrar una captación intensa y homogénea de contraste en la superficie cortical que se extiende dentro de los hemisferios. Pueden apreciarse tuberculomas, que se manifiestan como masas redondeadas o lobuladas con captación de contraste en anillo.

Técnicas microbiológicas

El diagnóstico microbiológico convencional de la TB se sustenta en las siguientes técnicas: baciloscopia, cultivo, identificación de especie y antibiograma o pruebas de susceptibilidad. Todas las técnicas microbiológicas son muy específicas, pero su sensibilidad irá estrechamente ligada a la calidad y el procesamiento de la muestra recogida.(168)

Baciloscopia directa.

A pesar de los múltiples avances conseguidos en el diagnóstico de la TB, la baciloscopia, mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TB por su sencillez, rapidez, reproducibilidad en todos los ámbitos y bajo coste. Además, detecta los casos contagiosos de la comunidad, lo que constituye la base del diagnóstico y seguimiento de la TB.

Su principal inconveniente es su moderada sensibilidad, que está condicionada por la localización y el grado de afectación de la enfermedad, la calidad de la muestra y el tiempo que dedica el observador para determinar si una baciloscopia es negativa. La sensibilidad puede incrementarse mediante la concentración de la muestra. Sin embargo, su especificidad es muy elevada, superior al 95%. Por consiguiente, una baciloscopia negativa no descarta la TB, pero

una baciloscopia positiva prácticamente la confirma en más del 95% de los casos y es indicación de iniciar tratamiento. (169)

La baciloscopia mediante técnica de fluorescencia (auramina) tiene la ventaja de un ahorro importante de tiempo en la lectura de la extensión (3-4 min frente a 15-20 min en el caso de baciloscopia negativa), por lo que puede estar indicada como cribado en los centros que procesan muchas muestras diarias. De todas formas, la baciloscopia positiva por fluorescencia debe confirmarse con la técnica de Ziehl-Neelsen.

Cultivo de las micobacterias.

La otra técnica básica en el diagnóstico de la TB es el cultivo, único método que puede asegurar con certeza la existencia de TB si se acompaña de identificación, y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación. Además, el cultivo es necesario para realizar las otras dos técnicas microbiológicas convencionales: la identificación y el antibiograma. Tiene, además, la importante ventaja de tener mayor sensibilidad que la baciloscopia. El inconveniente es el tiempo de espera necesario para obtener el resultado —superior a 2-4 semanas, incluso con los métodos más rápidos.

Básicamente, hay dos posibilidades de realizar los cultivos: en medio sólido y en medio líquido. El más utilizado y más barato es el primero, sobre todo los preparados a base de huevo (Löwenstein-Jensen). Sin embargo, debido a las ventajas de una menor demora en obtener los resultados (2-4 frente a 3-8 semanas), la mayor sensibilidad y la posibilidad de automatización, poco a poco se han ido generalizando los medios líquidos.(170)

Identificación de la especie

Se recomienda la identificación mediante técnicas génicas, ya que pueden aportar un resultado en 2-4 h tanto si se realizan en muestra directa (técnicas de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa) como a partir de las colonias aisladas (técnicas de hibridación).(55)

Recogida de muestras para el diagnóstico microbiológico

Las mejores muestras para el diagnóstico de la TB pulmonar son los esputos espontáneos de procedencia bronquial. Se recomienda recoger 3 muestras de días sucesivos, que pueden guardarse en la nevera. Cuando el paciente no expectora, puede intentarse la obtención de

esputos inducidos con aerosoles de suero fisiológico, aunque con mucha precaución por el riesgo de contagio por los aerosoles contaminados. En niños pueden realizarse 3 aspirados gástricos, pero en adultos que no expectoran el método más recomendado es la broncoscopia. Hay que efectuar el estudio microbiológico del broncoaspirado, del lavado broncoalveolar y de las biopsias de posibles lesiones endobronquiales, en los que también debe realizarse el estudio histológico. Igualmente se intentará el estudio de los esputos tras la broncoscopia.

Aproximadamente el 19% de los casos de TB son exclusivamente extrapulmonares. La sintomatología depende de la localización de la enfermedad. La TB extrapulmonar debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes enfermos con síntomas sistémicos que tengan factores de riesgo para TB.

De nuevo historia clínica y exploración física son obligadas. Cuando se sospecha TB extrapulmonar es preciso realizar estudios microbiológicos y bioquímicos de distintos fluidos: orina, LCR, líquido pleural, líquido peritoneal o sinovial, dependiendo de la sospecha clínica.

En la TB extrapulmonar es a veces necesaria la punción aspirativa citológica con aguja fina o la biopsia quirúrgica para hacer el estudio histológico. Siempre se ha de complementar con la práctica de la baciloscopia, el cultivo y la identificación de micobacterias en la pieza obtenida

Diagnóstico Histológico

El hallazgo anatomopatológico típico de la TB es el granuloma necrosante o caseificante con células de Langerhans en muestras de tejido de los órganos afectados. También, es el modo habitual para obtener el diagnóstico en las formas extrapulmonares. Sin embargo, otras enfermedades (sarcoidosis, lepra, infecciones fúngicas, sífilis, etc) pueden producir lesiones granulomatosas parecidas. En estos casos, el diagnóstico exclusivamente histológico sólo se interpreta como probable. Hay que destacar que las muestras histológicas deben remitirse también en fresco a fin de posibilitar el cultivo de las micobacterias. Hay que tener en cuenta que los pacientes con un trastorno inmunitario, y en especial aquellos en tratamiento anti- TNF- α la lesión granulomatosa típica, es inusual.(20)

Laboratorio

El aumento la enzima adenosindesaminasa, que se libera a partir de los linfocitos activados, contribuye al diagnóstico de la TB pleural, peritoneal y meníngea.

Cifras de adenosindesaminasa por encima de 45 U/l en pleuritis y ascitis, y por encima de 8-10 U/l en meninge y pericardio, tienen una elevada sensibilidad y especificidad para TB (C); pero, también, se pueden observar dichas cifras en otras enfermedades, por lo que se deben interpretar con precaución, en especial en los países con baja prevalencia de TB.

Antibiograma.

El estudio de sensibilidad de *M. tuberculosis* se basa en la detección en el cultivo de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en comparación con un control de crecimiento sin antibiótico. La existencia de estas bacterias resistentes se debe a la elevada tasa de mutaciones de resistencia que presentan frente a los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento.(169) En el momento actual, en el mercado se dispone varios sistemas comerciales estandarizados. Estos permiten la realización del antibiograma de forma relativamente sencilla en la mayoría de los laboratorios de micobacteriología.(171)

4. PROTOCOLOS DE PREVENCIÓN DEL RIESGO DE TUBERCULOSIS EN CANDIDATOS A TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Desde el conocimiento del riesgo incrementado de tuberculosis en pacientes tratados con fármacos biológicos, diversas sociedades científicas y paneles de expertos han desarrollado guías clínicas y recomendaciones. En este trabajo hemos recogido las publicaciones más relevantes hasta enero 2012. En ellas difieren tanto los métodos empleados para el diagnóstico de infección latente así como los regímenes de quimioprofilaxis empleados, no obstante presentan puntos comunes:

- Todas las guías recomiendan que todo paciente candidato a tratamiento biológico debe ser descartada la presencia de ILTB o TB independientemente del fármaco que se utilice. Inicialmente mediante un examen físico inicial y una historia clínica dirigida descartando factores de riesgo para infección tuberculosis.
- La mayoría de las guías clínicas sugieren que todos los pacientes deben tener una radiografía torácica reciente (tres meses) asociado a una PT o IGRA o ambas, como cribaje inicial de la ILTB. La mayoría de ellas incluyen que ante el antecedente de enfermedad tuberculosa pasada sin tratamiento o exposición reciente, incluso con PT o IGRA negativo, debe indicarse quimioprofilaxis.
- La mayoría de las guías recomiendan la finalización del tratamiento antituberculoso si se presenta una enfermedad activa antes de iniciar tratamiento biológico.
- Todas subrayan la importancia del seguimiento los pacientes durante el tratamiento biológico aunque hayan completado la quimioprofilaxis correctamente.

Hay otros puntos en los que las recomendaciones difieren significativamente:

- Como ya hemos hecho referencia en un capítulo anterior dependiendo del área geográfica se recomienda la realización de IGRA o PT. Alemania y Suiza recomiendan

usar cualquier de los dos test serológicos en vez de la PT basados en las publicaciones. (143)(172)

Las guías alemanas recomiendan usar la PT solo cuando se ha probado la exposición a un paciente bacilífero y el test serológico ha sido negativo. Las recomendaciones de las autoridades de los diferentes países posiblemente serán modificadas y actualizadas a medida que se comprendan los puntos que aún se desconocen y que futuros estudios realizados en estas poblaciones puedan aclarar.

- La interpretación de la PT difiere dependiendo del punto de corte y el estado de inmunosupresión, Las guías canadienses proponen 10mm de induración para definir una PT positiva en población no inmunosuprimida candidata a anti-TNF. No obstante el resto de las guías clínicas sugieren un umbral ≥ 5 mm para definir la positividad para pacientes candidatos a tratamiento biológico. En los Estados Unidos el límite para considerar ILTB para un paciente no inmunosuprimido y sin factores de riesgo ≥ 15 mm.

Algunas guías como la portuguesa recomiendan la realización de una PT antes de cualquier terapia inmunosupresora (corticoterapia >10 mg/kg/día, metotrexato, ciclosporina, Azatioprina, leflunomida o ciclofosfamida) y repetirla antes de iniciar cualquier tratamiento Anti TNF.(173)

- Hay variaciones en las recomendaciones del tratamiento de ILTB. Se incluyen regímenes diferentes como monoterapia con isoniacida (5mg/kg/día hasta max 300mg/día) de 6 a 9 meses, 3 meses con rifampicina (10mg/kg/día hasta máximo 600mg/día) asociado a isoniacida (5mg/kg/día hasta máximo 300mg/día) , o terapias de 4 meses con rifampicina 10mg/kg/día hasta máximo 600mg/día). En particular las guías francesas incluyen la combinación de rifampicina y piracinamida como posible régimen de tratamiento. La mayoría de los países no utilizan esta combinación debido a la alta incidencia de daño hepático(166).

- Las variaciones encontradas en el tiempo recomendado para iniciar el tratamiento biológico una vez iniciada la quimioprofilaxis varían de tres semanas hasta 6 ó 9 meses. Lo mismo sucede con el periodo de tratamiento de la enfermedad tuberculosa, todos

coinciden en la suspensión inicial del tratamiento biológico, aunque que dependiendo de la guía consultada se recomienda reintroducir el fármaco biológico a dos meses de tratamiento antituberculoso (supervisado por especialista e intentando obtener el antibiograma asegurando un correcto tratamiento) o posponer el tratamiento anti TNF hasta terminar el tratamiento antibiótico.

Las directrices del Reino Unido son probablemente las guías más completas y que han intentado cuantificar el riesgo de reactivación de TB y la hepatitis inducida por la quimioprofilaxis. Además sugieren que los pacientes tratados de tuberculosis deben seguirse estrechamente a intervalos de 3 meses mientras que estén en tratamiento anti-TNF.

En cuanto a la monitorización del riesgo de tuberculosis en pacientes que ya se encuentran en tratamiento biológico, hasta ahora, la mayoría de guías clínicas recomiendan la realización de una PT o IGRA de manera anual o tras cambio de medicación.

A este respecto el consenso de la Sociedad Española de Reumatología recomienda durante el seguimiento preguntar por la posibilidad de contacto con pacientes con tuberculosis y analizar el riesgo epidemiológico (situación social, riesgo laboral, viajes a zonas endémicas... etc). En caso positivo o dudoso, se debe repetir el test cutáneo o tratar la exposición con isoniacida. Además recuerdan que la posibilidad de infección o reinfección sigue existiendo, aunque se haya realizado profilaxis farmacológica por lo que es necesario tener en cuenta esta posibilidad durante el seguimiento y actuar en consecuencia.(60)

En la investigación de un contacto tuberculoso confirmado, no se recomienda la realización del booster. Si la PT es negativa y no se dispone de las técnicas serológicas, se debe realizar una nueva PT a las 8 semanas del contacto y valorar quimioprofilaxis primaria hasta el resultado de la segunda prueba..

Las principales recomendaciones de las diversas sociedades científicas se recogen en la tabla 13.

Tabla 13. Comparación de las recomendaciones publicadas en las guías nacionales y consenso de la Tuberculosis

País/ref Guía clínica	Estudio riesgo TB Rx Tórax	PT	Booster	PT +	IGRA	Profilaxis Indicada	Régimen Quimioprof	Decalaje antes de biológico ILTB TB activa	
Francia(174)	Todos	Todos	Sin booster	10mm	No	PT+ H ^a TB previa Rx Tx +	2RPZ 3RI, 9 ISO	>3 semanas Tras inicio QP	>2 ms tras completar antiTB
Alemania(172)	Todos	Solo si IGRA- y FR TB +	-	5mm	Si	IGRA+/ H ^a TB previa RxTx+ H ^a contacto	9 ISO 4R	1-2 meses tras inicio QP	-
Irlanda(175)	Todos	Todos	Sin booster	10mm,5mm si IS	Si es posible	PT +	9 ISO 4R o 4 RI	Todo el tiempo que sea posible	Completar tmt antiTB
Portugal(173)	Todo	Todos	Con booster	5mm	En proceso	PT+ o PT- pero FR altos	9 ISO	1mes	>2 ms tras inicio antiTB
España(60)	Todos	Todos	Con booster	5mm	No	PT+ H ^a TB previa '70 Rx Tx + contacto+	9 ISO	1 mes /considera concomitante	-
Suiza(176)	Todos	No recomendado	-	-	Si	IGRA+ H ^a TB previa '70 Rx Tx +/ contacto +	9 ISO 4R	1 meses tras inicio QP	-
Reino Unido (58)	Todos	No recomendado si IS	Sin booster	5mm 15 mm si BCG	Combinado IGRA (NICE 2010)	PT+ estratifica riesgo Rx Tx+/ contacto +	6ISO 3 RI	Si Rx + o H ^a TB completar QP Resto concomi- tante	>2 ms tras inicio anti-TB
EEUU(163)	Todos	Todos	Sin booster	5mm si IS 10mm FR 15mm no FR	Si, aunque No combinado con PT (uno u otro)	PT+ y FR PT- y alto riesgo epidemiológico	9 ISO	Tras completar profilaxis	Completar tratamiento anti-TB
TBNET consenso (161)	Todos	En pacientes sin BCG	Sin booster	≥10 mm	Si	IGRA+ PT≥ 10mm	9-12 ISO 3 RI	>4 sem tras inicio QP	Completar tratamiento anti-TB
Canadá(157)	Todos	Todos	Sin booster	≥ 10 ≥5 mm si IS	Si/ combinado Si PT+ y BCG Si pT- e IS	IGRA+(inde- pendiente de PT) PT+	9 ISO 4 R	>3 semanas Tras inicio QP	-

QP: quimioprofilaxis; ISO: isoniacda; R: rifampicina; RI: rifampicina junto con isoniacda tmt anti-TB: tratamiento enfermedad tuberculosa ; - no referido

1. GUIAS CLÍNICAS EN EL PACIENTE CON PSORIASIS

El uso de estos nuevos fármacos en el campo de la dermatología en el paciente con psoriasis moderada-grave se inició en el año 2004 , por lo que las Sociedades de los distintos países han incluido en las guías terapéutica recomendaciones para el control y cribado de infección tuberculosa en pacientes candidatos al uso de fármacos biológicos (177)(178)(179). A pesar de haber pasado casi diez años, aún no existen guías clínicas aceptadas unánimemente (periodos de revisión, nuevas técnicas diagnósticas, etc) estando en continua modificación según se va adquiriendo mayor experiencia. Probablemente esta falta de unanimidad venga derivada de las diferencias entre los sistemas sanitarios, de las diferentes tasas de vacunación y de enfermedad tuberculosa, e incluso de las diferentes prácticas de prescripción.

Por lo general, las guías concretas para el paciente con psoriasis se han adoptado de las directrices específicas de cada país, elaboradas por las sociedades reumatológicas pioneras en el tratamiento con fármacos biológicos.

Actualmente las recomendaciones se aplican a todos los biológicos empleados para la psoriasis, independientemente de su naturaleza (anti-TNF α o anti p-40), como indica en ficha técnica de cada fármaco.

Así, la Fundación Americana de Psoriasis publicó un artículo de consenso en el año 2008, donde tras realizar una revisión sistemática de los trabajos publicados hasta el momento sobre terapias inmunosupresora y riesgo de tuberculosis llegó a las siguientes conclusiones:

- Los pacientes candidatos a terapia inmunosupresora han de ser estudiados para descartar el riesgo de infección tuberculosa o enfermedad.
- En los pacientes que van a iniciar tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador la PT se considera positivo cuando la induración a las 48h es ≥ 5 mm. Si la induración es menor ha de interpretarse como negativo, lo que no descarta la existencia de tuberculosis latente o activa.
- El uso de técnicas IGRA puede utilizarse en el caso de pacientes inmunocompetentes con PPD positivo e historia de vacunación tuberculosa. No existe experiencia en inmunosuprimidos.

Con respecto a este punto, una publicación reciente (180) sugiere, basándose en las últimas recomendaciones de los CDC (57), la incorporación de los IGRA como técnica complementaria a la PT, o en caso de vacunación como test inicial.

- Si un paciente es diagnosticado de ILTB, ha de hacer profilaxis con nueve meses de isoniácida. Preferiblemente se ha de completar los nueve meses de tratamiento antes de iniciar la terapia inmunosupresora, aunque si la condición del paciente lo requiere puede iniciarse tras un mes o dos de profilaxis.
- Se recomienda la realización de radiografía de tórax sólo en el caso de que alguna de los test (PT o IGRA) sea positivo o exista un alto índice de sospecha.
- Pacientes con TB activa han de ser remitidos al especialista para iniciar tratamiento antibiótico. El tratamiento inmunosupresor debe posponerse hasta terminar el tratamiento antituberculoso salvo que la condición clínica del paciente necesariamente lo requiera.
- El cribaje de TB es recomendable previo inicio del tratamiento inmunosupresor y posteriormente anual, en especial en aquellos pacientes con alto riesgo (personal sanitario, viajes a zonas endémicas) (181). Publicaciones recientes de Norte América (no incluidas en el artículo de consenso) recomiendan la realización de una nueva radiografía de tórax de manera anual, aunque reconocen que no existen estudios que apoyen estas recomendaciones. (182)
- Medicaciones que bloqueen la activación de las células T no han demostrado ser causantes de la reactivación de TB, aún así el cribaje de esta enfermedad se considera recomendable.

Varios autores discrepan en el tamaño de la PT para considerar esta prueba positiva en el paciente con psoriasis (183). Éstos consideran que el paciente con psoriasis no se encuentra inmunosuprimido y que posee una reactividad cutánea a la PPD superior a la población general (184)(185) por lo que una induración $\geq 10\text{mm}$ debería tomarse como punto de corte para diagnosticar ILTB, o si existe disponibilidad, la utilización de pruebas serológicas. (186)

Referente a esto, el grupo europeo *TBNET* (Tuberculosis Network European Trials Group) considera una intradermorreacción $\geq 10\text{mm}$ como punto de corte para todo paciente candidato a terapia biológica no inmunosuprimido y, aunque reconocen que la sensibilidad del T-SPOT.TB pudiera ser superior, la evidencia clínica aún no se inclina por la sustitución de la PT. Por tanto, recomienda la aplicación de la PT o PT e IGRA en caso de vacunación con los criterios anteriores a cualquier paciente candidato a terapia biológica independientemente de la patología de base que presente. (161)

Las directrices S3 europeas sobre el tratamiento sistémico de la psoriasis (177) proponen pautas similares a las desarrolladas por la Fundación Americana de psoriasis en el cribado inicial,

añadiendo una radiografía de tórax con dos proyecciones en el estudio basal, y considerando la realización de un IGRA (QuantiFERON®-TB Gold test) en el caso de que la PT resulte dudosa.

Únicamente, recomiendan la monitorización del riesgo de tuberculosis durante el tratamiento biológico si se presentase algún signo o síntoma sugerente de enfermedad tuberculosa o algún contacto reciente. Si incluyen de manera rutinaria la exploración en busca de linfadenopatías generalizadas.

En cuanto a las últimas recomendaciones elaboradas por la Guía Alemana para el tratamiento sistémico de la psoriasis, (187) hemos de resaltar la recomendación que propone los IGRA como técnica inicial, utilizando únicamente la PT si existiera un contacto reciente y el IGRA fuera negativo o dudoso. Además, acordes con las directrices europeas, durante la terapia continua con fármacos biológicos no recomiendan el cribado sistematizado de la ILTB de manera anual.

La Sociedad Británica mantiene por el momento la radiografía de tórax y la PT en pacientes no inmunosuprimidos como primer paso (con diferentes puntos de corte según estado vacunal) utilizando un IGRA de confirmación si la PT es positiva. Figura 7. En pacientes inmunosuprimidos (ej. metotrexato), sustituye la PT por los IGRA; no obstante, reconoce que los valores predictivos de la técnica se desconocen. (178) También difiere de las demás guías en los siguientes puntos:

- En los pacientes que presenten alguno de los test positivos se debe estratificar el riesgo y considerar los posibles beneficios o peligros de una quimioprofilaxis. Recomiendan remitir a un especialista.
- Se debe completar al menos dos meses de quimioprofilaxis (recomendado 6 meses de isoniacida o 3 meses de isoniacida y rifampicina o 4 meses de rifampicina) antes de comenzar con el tratamiento.
- Durante el tratamiento biológico y hasta seis meses después de finalizarlo, se debe mantener un alto índice de sospecha, ya que persiste el riesgo aumentado de tuberculosis.
- En aquellos pacientes que realicen tratamiento biológico de manera continúa más allá del año y que inicialmente quedó descartada ILTB se recomienda la realización anual de IGRA, si el paciente pertenece a un grupo de alto riesgo.

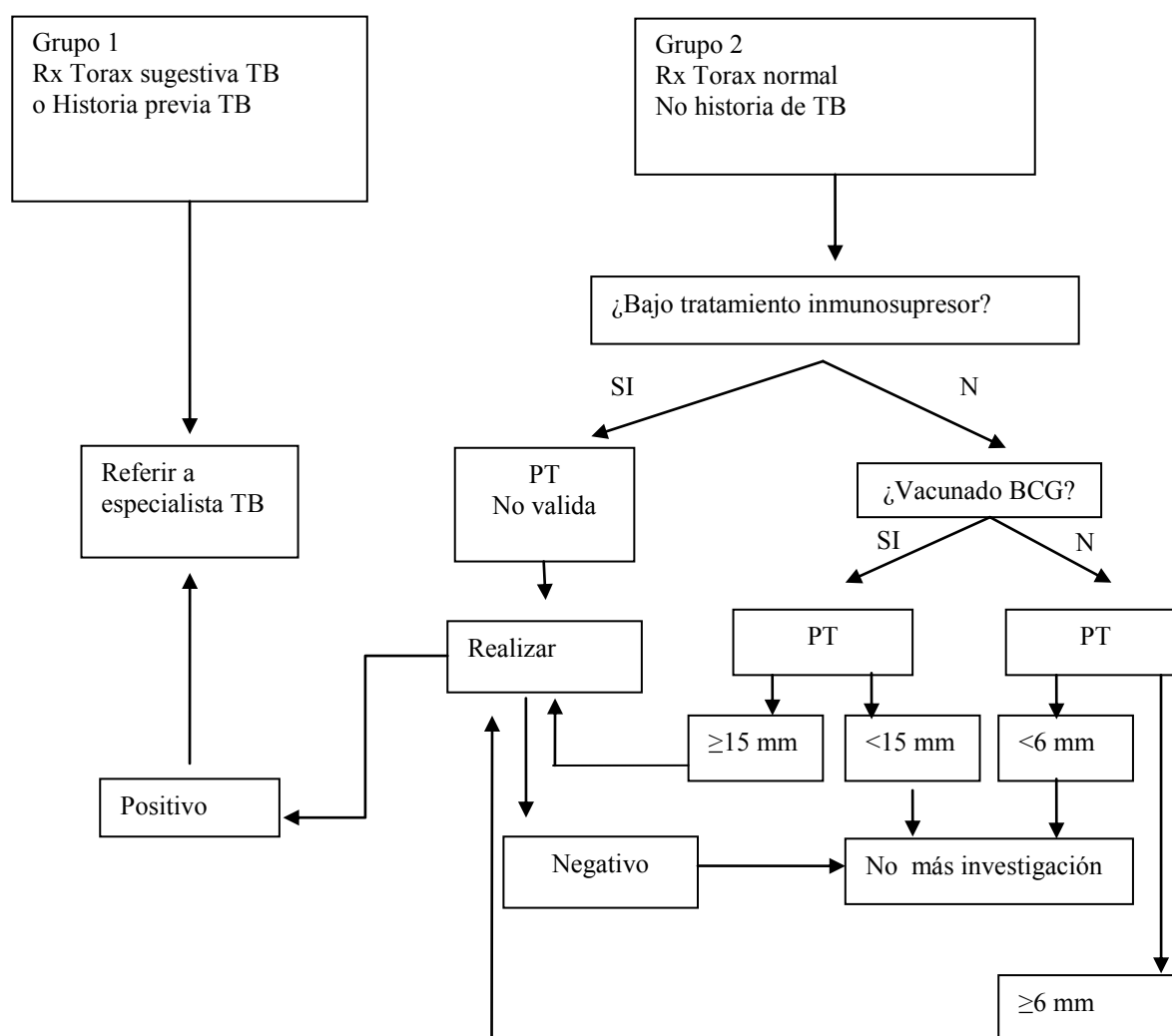


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de ILTB recomendado por la Sociedad británica de dermatología adaptado y traducido.(178)

Laffitte y col, en una publicación posterior y al describir tres casos de tuberculosis en pacientes con psoriasis realizan una estratificación del riesgo sugiriendo diferentes pautas de quimioprofilaxis y un seguimiento para casos concretos. (188)

- En pacientes con antecedentes de enfermedad activa correctamente tratada o lesiones radiográficas o TB extrapulmonar. Se recomienda profilaxis con isoniacida nueve meses y seguimiento estricto de la temperatura corporal, análisis de control con niveles de proteína C reactiva, y evitar tratamiento anti-TNF si fuera posible;

- En pacientes con antecedentes de tratamiento de TB incompleto se mantienen las mismas recomendaciones anteriores pero sugiere la finalización de los nueve meses de tratamiento con isoniacida antes de iniciar la terapia biológica, pero teniendo presente alto riesgo que presentan estos pacientes de desarrollar enfermedad activa.

Como método de seguimiento, Laffite y col. proponen la realización de IGRA o PT anual. En el caso de que existiera una seroconversión recomiendan:

- suspender medicación biológica hasta descartar enfermedad activa y reiniciar el fármaco biológico junto con la quimioprofilaxis, si el paciente lo precisa .
- Confirmada enfermedad activa suspender medicación biológica y completar el tratamiento antituberculoso. Si esto no es posible, la alternativa sería aplazar el tratamiento biológico hasta que el paciente demuestre adherencia al tratamiento antituberculoso, alcance mejoría de su estado , que 2 cultivos de esputo sean negativos y que se haya confirmado mediante antibiograma la ausencia de resistencias al tratamiento pautado. Esto suele ocurrir a las ocho semanas en el 80% de pacientes con tuberculosis pulmonar causada por micobacterias susceptibles al tratamiento convencional.

Las recomendaciones elaboradas por el Grupo Español de Psoriasis coinciden con las elaboradas por la Sociedad Española de Reumatología. El panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar la terapia biológica, independientemente del fármaco, la existencia de TB activa o contacto con enfermos de TB, así como investigar la posibilidad de ILTB. Para ello propone que se recojan de manera detallada los antecedentes de TB y los contactos recientes con pacientes TB así como los factores de riesgo y que se realice una radiografía de tórax para detectar signos radiográficos concordantes con una ILTB, y una PT que debe ser repetida a las dos semanas (rePT) si la prueba inicial es < 5 mm. .Se considera una PT o re PT positiva una induración ≥ 5 mm a las 72 h (con independencia del estado de vacunación previa de tuberculosis). Se debe instaurar tratamiento para ILTB (isoniacida 5mg/kg/día max 300mg/día con suplemento B6 durante 9 meses) un mes antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias y siempre que quede descartada enfermedad activa:

- Contacto reciente con paciente con TB documentada.
- Antecedentes de TB parcialmente tratada o anterior a la triple terapia.
- PT o re PT positiva.
- Lesiones residuales en la radiografía de tórax.

Durante el tratamiento se recomienda la realización de una PT de manera anual. Si acontece una enfermedad tuberculosa durante el tratamiento biológico no existen indicaciones sobre el tiempo que debe transcurrir entre el inicio del tratamiento antibiótico y la reintroducción del fármaco biológico. Con respecto a este punto Fernández y col (189) en una publicación posterior recogen las recomendaciones elaboradas por Laffitte y col descritas con anterioridad (188) .

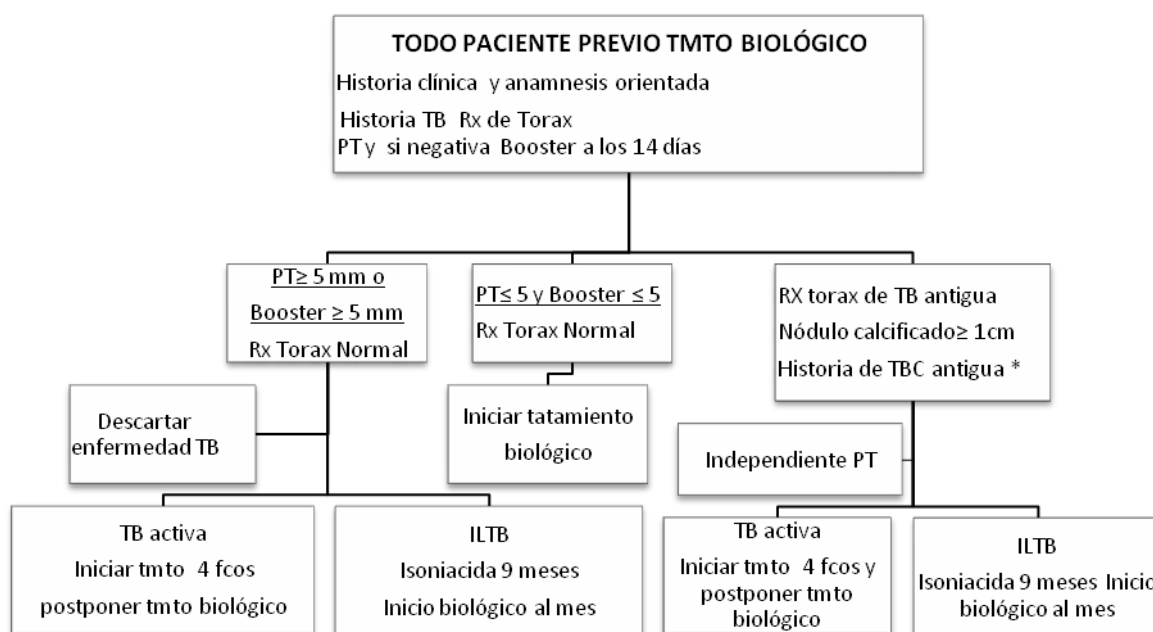


Figura 8 . Recomendaciones de las pruebas de cribado de infección latente tuberculosa

* Antecedentes personales de enfermedad tuberculosa que se desconozca tratamiento, o que no hubieran sido tratadas con triple terapia (instaurada a partir de 1970)

Recientemente los dermatólogos italianos han propuesto una nueva guía que se resume en la tabla 14. Como dato a resaltar recomiendan la realización anual del PPD, y/o IGRA y una radiografía de tórax de manera anual. Además sugieren el tratamiento de infección latente diagnosticada por una PT positiva incluso con IGRA y radiografía de tórax negativa, debido a las implicaciones médico-legales que pudieran surgir ante una reactivación tuberculosa por un falso negativo de la prueba serológica. (190)

Publicaciones de otros países no europeos con altas tasas de prevalencia de tuberculosis como es Brasil recomiendan la incorporación de la técnicas serológicas en lugar de la PT en el cribado sistemático de TB en el paciente con psoriasis candidato a tratamiento biológico, en concreto T-SPOT.TB (191)

Métodos diagnósticos Historia clínica detallada Rx de tórax dos proyecciones PT (≥ 5 mm) sin re test IGRA (preferiblemente a la vez PT)	Realización Antes de inicio de terapia biológica y de manera anual
Interpretación IGRA+ Rx tórax con signos TB PT- IGRA- , Rx tórax+ PT+,IGRA-, Rx tórax-	Intervención Profilaxis Profilaxis Remitir a Especialista Evaluar riesgo y considerar profilaxis para evitar repercusiones médico-legales

Tabla 14. Recomendaciones elaboradas por dermatólogos Italianos.(190)

Como apunte hemos de recordar que las recomendaciones se establecen basadas en la fuerza de la evidencia disponible. Hasta el momento la mayoría de estas recomendaciones pertenecen a niveles de evidencia científica C ó D (obtenidos de estudios observacionales, estudios no randomizados u opiniones de expertos) por lo que en su mayoría están sujetas a la variabilidad del panel de expertos que las elabora. Las guías clínicas adecuadas a cada país y elaboradas por autoridades en la materia no dejan de ser una herramienta útil y necesaria, pero no sustituyen al juicio clínico y la valoración individualizada de cada paciente.

IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

IV. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente desconocemos la incidencia de enfermedad tuberculosa o la prevalencia de infección latente en pacientes con psoriasis en tratamiento con fármacos biológicos. A pesar de que en una población como la nuestra aún existen altas tasas de tuberculosis.

Se han publicado estudios que evalúan la incidencia de enfermedad e infección tuberculosa en pacientes con patologías digestivas y reumatológicas que precisan tratamientos biológicos para el control de su enfermedad. En los últimos años han aparecido notificaciones de casos aislados de pacientes con psoriasis y con enfermedad tuberculosa desarrollada durante el uso de estos fármacos (192) (193), o series pequeñas de pacientes con psoriasis en países donde la prevalencia de ILTB es baja y el grado de vacunación es alto. (188)(194) Sin embargo, aún desconocemos si el riesgo real de reactivación tuberculosa es mayor que el de la población general o incluso si aplicando las medidas correctas de despistaje de ILTB, persiste un mayor riesgo de tuberculosis, comparado con los pacientes con psoriasis en tratamiento convencional.

Además, las cuestiones acerca de qué métodos diagnósticos deben ser usados para detectar tuberculosis en el cribado rutinario de psoriasis en tratamiento biológico, junto con qué frecuencia estos pacientes se deben reevaluar, se han resuelto apoyándose en opiniones de expertos plasmadas en las diferentes guías clínicas; guías que suelen discrepar entre si.

En cuanto a las pruebas diagnósticas disponibles para descartar una ILTB, aún no existe una prueba de referencia o “gold standard”. Disponemos del clásico Mantoux y de los nuevos IGRA, que a pesar del gran desarrollo de estos últimos muestran una sensibilidad similar al Mantoux para poblaciones no vacunadas o vacunadas en la infancia (como es el caso de España).

En cuanto a la monitorización de los pacientes, que ya se encuentran en tratamiento inmunomodulador, se recomienda la realización anual de un nuevo Mantoux, o IGRA, a pesar de que aún no se sabe con exactitud si los resultados de las distintas pruebas diagnósticas se verán modificadas por el efecto del fármaco sobre el sistema inmune.

Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la respuesta a los IGRA puede verse atenuada en pacientes que se encuentran en tratamiento anti-TNF, con lo que limitarían la sensibilidad en el diagnóstico de una conversión precoz en dichos pacientes.

En España, el Mantoux sigue siendo, en la práctica clínica habitual, una prueba protocolizada y rutinaria en pacientes con psoriasis que se encuentran en terapia continua con tratamientos biológicos. Se realiza anualmente sin suspensión del fármaco, con objeto de descartar la existencia de una infección latente tuberculosa de adquisición reciente, pero no se valora la posibilidad de la existencia de un falso negativo de la prueba por la utilización del fármaco.

Dado el escaso número de pacientes dermatológicos estudiados en las publicaciones previas y que los datos obtenidos en trabajos sobre patologías (artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal) no son aplicables a los pacientes con psoriasis, hemos considerado necesario realizar este trabajo, con la finalidad de obtener un mejor conocimiento para la prevención de enfermedad tuberculosa en los pacientes psoriasis.

La presente tesis ha formado parte de una línea de investigación desarrollada durante los últimos años en la Cátedra Universidad Autónoma de Madrid de docencia e investigación en la psoriasis. Dicha línea, entre otros objetivos, está orientada a optimizar el manejo terapéutico de la psoriasis en condiciones de práctica clínica habitual. Como resultado, parte de las conclusiones obtenidas en este trabajo, han sido publicadas en revistas internacionales o se encuentran en proceso de revisión editorial, ver Anexo I.

2. OBJETIVOS

Principales

- Describir la incidencia y características de la enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico en un país Europeo con alta tasas de enfermedad tuberculosa activa como España.
- Evaluar el riesgo asociado de tuberculosis en una amplia muestra de pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos, frente a un grupo control expuesto a otros tratamientos clásicos inmunosupresores y de similares características.
- Conocer la prevalencia de infección latente tuberculosa en el estudio basal en los pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica. Conocer sus características y detectar las posibles variables que puedan influir en el resultado de la prueba de la tuberculina.
- Determinar grado de cumplimiento de las recomendaciones establecidas por el Grupo Español de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) en el despistaje de enfermedad e infección tuberculosa (1) para el tratamiento de la psoriasis moderada grave con fármacos biológicos.

Secundarios

- Analizar el valor protector de la Isoniacida en el tratamiento de la infección latente tuberculosa, así como su toxicidad y su influencia en la respuesta clínica al tratamiento biológico (variaciones PASI y BSA).
- Describir las variaciones cuantitativas en el tamaño de la prueba de la tuberculina en cada paciente antes y durante el tratamiento biológico, con el fin de investigar la reproducibilidad de los resultados de la prueba en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo de los distintos objetivos se realizarán dos tipos de estudios sobre dos grupos poblacionales distintos que se describen a continuación:

1. ESTUDIO POBLACION A

Para la consecución de los objetivos principales se diseñó un estudio observacional retrospectivo a partir de los datos incluidos en el estudio de cohortes multicéntrico de la base de datos de BIOBADADERM (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Dermatológicas).

El registro BIOBADADERM, es una iniciativa de la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Comenzó en octubre de 2008 y continúa en la actualidad, teniendo como objetivo prioritario describir la seguridad de los fármacos utilizados para la psoriasis moderada-grave. El registro ha contado con la participación de 13 hospitales, de diferentes Comunidades Autónomas Españolas.

BIOBADADERM es un estudio de cohortes multicéntrico. Una de las cohortes está formada por todos los pacientes psoriásicos consecutivos que inician una terapia biológica [incluyendo Infliximab (INF), etanercept (ET), efalizumab (EFA), adalimumab (ADA), y ustekinumab (UTK)] en cada centro. La otra cohorte, de control, son pacientes psoriásicos que inician un tratamiento sistémico no biológico (metotrexato, ciclosporina y acitretino) sin haber recibido previamente un fármaco biológico, en una relación 1:1. Estos pacientes se seleccionan de forma sistemática, incluyéndose en el registro el siguiente paciente que inicia un tratamiento sistémico tras la inclusión de un paciente expuesto a biológico. En la base de datos se incluyen datos demográficos, los diagnósticos y comorbilidades, los tratamientos realizados, la duración de estos y los efectos adversos acontecidos.

El seguimiento clínico de los pacientes es el habitual, y los cambios clínicos (en el tratamiento o la aparición de efectos adversos) se van introduciendo en la base de datos, mediante una

aplicación informática, a medida que se producen. Los pacientes de las dos cohortes deben acudir a consulta al menos una vez al año. Los datos son revisados on-line de forma continua por un monitor del estudio.

Anualmente se realiza la monitorización in situ de una muestra aleatoria de historias, que coteja los datos de la base de datos con los incluidos en las historias clínicas, comprobándose su consistencia, exhaustividad y la ausencia de anomalías.

La forma de recogida de los datos y la codificación de los mismos queda reflejada en una publicación previa.(195)

El presente estudio contiene el análisis de los datos extraídos de BIOBADADERM desde Octubre 2008 hasta 1 de Noviembre de 2011 (25 meses del registro).

De los datos recogidos por BIOBADADERM hemos utilizado los siguientes:

- Datos basales:

Se recogieron las siguientes variables en las dos cohortes:

Edad al inicio del tratamiento, sexo, PASI al inicio del tratamiento, tiempo de evolución de la psoriasis, antecedentes personales, incluyendo inmunodepresión. Consideramos como pacientes inmunosuprimidos aquellos que tenían entre sus antecedentes VIH, diabetes, insuficiencia renal, procesos linfoproliferativos, o cáncer en los últimos 5 años (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma).

Además se registraron los ciclos de tratamientos realizados (entendiéndose como ciclo a la administración de una misma medicación de forma continuada hasta su suspensión (fallo en la administración de dos o más dosis consecutivas por cualquier motivo).

- Datos relacionados con TB:

Antes de iniciar cada tratamiento biológico, se registra en BIOBADADERM la siguiente información relacionada con la tuberculosis:

- Datos dirigidos a descartar infección latente tuberculosa (ILTB)

- resultados de PT y booster,
- radiografías (RX) de tórax ,
- historia de contacto estrecho con enfermos tuberculosos
- y la realización de quimioprofilaxis.

El estudio de prevalencia de ILTB sólo se realizó en la cohorte de expuestos, ya que el despistaje de esta enfermedad no es rutinario aunque si aconsejable en el resto de los tratamientos habituales, por no ser todos ellos inmunosupresores (ej. acitretino).

Criterios diagnósticos de ILTB. Se consideraron pacientes con ILTB aquellos que:

- presentasen PT inicial o tras Booster $\geq 5\text{mm}$
- Rx de tórax con lesiones sugerentes de TB (independiente del resultado de PT)
- contacto estrecho con paciente bacilífero confirmado

No se valoró para la interpretación del PPD el antecedente de vacunación según recogen las últimas guías clínicas españolas.(109).

Se indicó profilaxis con isoniacida a los pacientes diagnosticados de ILTB y a aquellos pacientes que hubiesen presentado enfermedad tuberculosa previa a 1970, o no hubiese realizado tratamiento antituberculoso con tres fármacos al menos durante 6 meses.

- Diagnóstico de enfermedad tuberculosa:

Todos los acontecimientos adversos severos o que requieran tratamiento, incluyendo la enfermedad tuberculosa, se registran codificándolos según la nomenclatura del MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities) (<http://www.meddrassso.com>).

Todos los casos de tuberculosis registrados como acontecimientos adversos fueron revisados y se comprobó que el diagnóstico de enfermedad tuberculosa activa fue realizado por especialistas de neumología o medicina interna, con confirmación mediante el aislamiento o/y crecimiento en cultivo de *Micobacterium tuberculosis*.

Se consideró tiempo de exposición al fármaco, en los pacientes con biológicos, el tiempo mientras lo recibe y dos vidas medias más. Los casos de tuberculosis se consideraron asociados a un fármaco cuando el paciente había estado expuesto al fármaco en los 3 meses anteriores.

Describimos también el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las pruebas de cribado de infección latente tuberculosa, sugeridas por las directrices de la (AEDV), para el tratamiento de la psoriasis moderada grave con fármacos biológicos. (1)

Consideramos un fallo en el cumplimiento de las recomendaciones si el paciente carece en el cribado inicial de algunas de las pruebas diagnósticas:

- mantoux,
- booster y/o
- radiografía de tórax,
- y en el caso de diagnóstico de ILTB, la ausencia de quimioprofilaxis con isoniacida 300mg/día, durante al menos 6 meses.

Control de calidad

Los datos incluidos son revisados on-line de forma continua por un monitor del estudio, comprobándose su consistencia, exhaustividad y la ausencia de anomalías. Anualmente se realiza una visita de monitorización in situ, en la que se cotejan los datos de la aplicación con los de las historias clínicas. Conjuntamente se hace una llamada telefónica anual a los pacientes para comprobar la información reflejada en la base de datos.

Además de las auditorias rutinarias del registro, para este estudio se hicieron revisiones accesorias de los datos. Para los casos de enfermedad tuberculosa se solicitó la confirmación individual por el especialista responsable de la notificación.

Para el presente trabajo en los casos que, tras un primer análisis, existía un posible fallo en el protocolo de despistaje de ILTB o enfermedad tuberculosa, se solicitó la revisión pormenorizada de la historia clínica por el especialista, para descartar la existencia de errores en la inclusión de datos. Posteriormente se solicitó una monitorización in-situ de 235 historias seleccionadas aleatoriamente, verificándose las siguientes 5 variables relacionadas con el estudio basal de la tuberculosis: historia previa de tuberculosis, quimioprofilaxis, radiografía de tórax, mantoux y booster. Analizándose un total de 1175 datos.

Aspectos éticos:

El protocolo del estudio, realizado a requerimiento de la AEMPS de acuerdo con las normas de buena práctica clínica y la legislación vigente, ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital 12 de Octubre de Madrid, España. Todos los pacientes han dado su consentimiento escrito para participar. La utilización de la base de datos para este estudio ha sido aprobada por el comité científico del Grupo BIOBADADERM.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se ha realizado con el programa Stata 10 (StataCorp, 2009). Los datos recogidos se han descrito mediante estadísticos convencionales (media y desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas y densidad de incidencia (años-persona)).

Los riesgos relativos crudos de acontecimientos adversos específicos se han obtenido comparando su frecuencia de aparición entre las dos cohortes, con y sin biológicos, expresándose con un intervalo de confianza del 95%.

Cálculo del tamaño muestral: En los cinco años de duración de Biobadaderm previstos inicialmente se espera recoger datos de 5704 años-persona en cada grupo (expuestos a biológicos y controles). Estos serán suficientes para poder detectar, con un poder del 80% y una significación del 0.05, riesgos relativos entre 1.5 y 2, para acontecimientos con incidencias entre 4 y 10 casos por 1000 años-persona en el grupo de control.

2. ESTUDIO POBLACION B

Para la consecución de los objetivos secundarios, se diseñó un estudio sobre la base de datos creada en la Unidad Monográfica de Psoriasis del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa (área sanitaria 2 de Madrid, España).

En ella se incluye a todo paciente con Psoriasis moderado-severo que precisara tratamiento biológico para el control de su enfermedad. El primer paciente fuera de ensayo clínico fue incluido en Febrero del 2004 reclutándose un total de 172 pacientes hasta Diciembre del año 2010. Los tratamientos utilizados hasta esa fecha fueron: Etanercept (ETN), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) y Ustekinumab (UTK) a dosis estándar.

Mediante un estudio ambispectivo, abierto, no randomizado se realizó la descripción de los factores relacionados con la infección latente tuberculosa, la eficacia de su tratamiento así como los efectos adversos derivados de esta.

Además se realizó un ensayo clínico prospectivo para la descripción de la reproductibilidad de la PT, sometiendo a todos los pacientes (incluidos los diagnosticados de infección latente tuberculosa previa) una nueva prueba de la tuberculina durante el tratamiento biológico en el año 2010 – 2011.

Hemos de señalar que una proporción de estos pacientes fueron incluidos en el registro de BIOBADADERM (población A), hecho que no interfiere en el análisis .

Subpoblaciones de análisis:

Se realizan análisis atendiendo a las siguientes subpoblaciones:

- Infección latente tuberculosa (ILTB): la muestra se divide en dos grupos: pacientes con diagnóstico de ILTB y pacientes sin diagnóstico de ILTB.
- Resultados PT: la muestra se divide en dos grupos: pacientes con resultado positivo (≥ 5 mm.) en el primer PT y pacientes con resultado negativo en el primer PT.

- Modificaciones en el 2º mantoux : la muestra se divide en dos grupos:
 - a) pacientes que incrementan o mantienen la positividad en la PT durante el tratamiento biológico
 - b) pacientes con disminución o reversión de la PT previamente positiva durante el tratamiento biológico.
- Quimioprofilaxis: la muestra se divide en dos grupos: pacientes que realizaron quimioprofilaxis y tratamiento biológico y pacientes que no la realizaron.

Variables recogidas:

- Datos demográficos:
 - Edad (años), sexo, peso (kg)
 - Nacionalidad, considerándose tres grupos según su procedencia:
 - a) de España y países con tasas de tuberculosis similares;
 - b) de países con tasas de TB superiores;
 - c) de países con tasas de TB inferiores
 - Tratamientos inmunosupresores previos (realizados para el control de su psoriasis o patologías previas. Ejm: corticoides sistémicos por enf. de Crhon
 - Enfermedades previas inmunosupresoras
 - Pruebas analíticas incluyendo hemograma, perfil hepático, renal y lipídico y anticuerpos antinucleares.
- Datos relativos a la psoriasis:
 - Forma clínica de psoriasis por la que precisa tratamiento biológico,
 - Tiempo de evolución de la psoriasis (años),
 - Escalas de severidad PASI, BSA
 - Presencia de artritis psoriásica (valorado por reumatólogo).

- Datos relativo al tratamiento biológico:

- Se consideró tiempo de exposición al fármaco, el tiempo de tratamiento en meses.
- Se reflejaron los pacientes que precisaron añadir un tratamiento clásico.

- Datos relativos al diagnóstico de Infección latente tuberculosa (ILT) :

- Primer mantoux – booster (2-48 sem)
- Radiografía de tórax,
- Enfermedades inmunosupresoras durante el primer mantoux (diabetes mellitus, insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal...)
- Fármacos inmunosupresores durante el primer mantoux (Ciclosporina, metotrexato, prednisona) ,
- despistaje incorrecto de ILT(si carecía de alguna de las pruebas PT y/o booster y/o Rx de tórax),
- diagnóstico de ILT, contactos conocidos de tuberculosis,
- enfermedad tuberculosa pasada.

Se utilizaron los mismos criterios diagnósticos para ILTB y de tratamiento , que en la población A, ya expuestos en la Figura 8.(pgn 73)

La prueba de la tuberculina se realizó según la técnica de Mantoux. Ésta consiste en la inyección intradérmica con una aguja del calibre 27 con el bisel hacia arriba en la cara anterior del antebrazo, de 2 unidades tuberculina PPD RT-23 (0'1 ml), en una zona donde no existan lesiones cutáneas.

La lectura se realizó a las 72 h midiendo en milímetros la induración en la zona de la inyección y haciendo la medición según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo.

Todas las lecturas fueron realizadas por tres personas entrenadas y con amplia experiencia del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario la Princesa.

En los últimos 4 años a los individuos negativos a la PT, independientemente de la edad, se les realizó entre los 7-14 días posteriores una nueva prueba con inyección intradérmica de 2 U de PPD para descartar el efecto refuerzo (Booster). El resultado de esta segunda PT se registró como el definitivo. El resto de los pacientes que carecían de booster inicial se les realizó a casi

todos una nueva PT dentro de las 48 semanas siguientes, en la monitorización anual. Esta segunda PT se ha interpretado como booster en los que inicialmente lo carecían, con objeto de homogeneizar la muestra a la hora del estudio y basándonos en que hay datos que confirman la validez del efecto booster dentro de ese periodo.(195) Más allá del año la positivización de la PT la hemos interpretado como conversión (aun no existiendo booster previo) como sugieren las guías clínicas.

- Realización de quimioprofilaxis:

- cumplimiento terapéutico en meses,
- valor protector de la isoniacida (casos de enfermedad tuberculosa),
- alteraciones de las enzimas hepáticas a las 12 semanas de tratamiento biológico (16 de tratamiento con isoniacida) analizados en el total de la muestra. Además se estudió el grado de hepatotoxicidad, se obteniéndose las siguientes categorías:
 - leve (cualquier alteración enzimática menor x3),
 - moderada (alteraciones en la GPT/GOT entre 3 y 5 veces su valor)
 - severa (valores de GPT /GOT superiores a 5 veces su valor normal).
- efectos secundarios relacionados con el tratamiento con isoniacida
- tiempo de latencia entre quimioprofilaxis y tratamiento biológico (semanas)

Además se estudió la influencia de la quimioprofilaxis en la respuesta clínica al tratamiento biológico (variaciones PASI y BSA). Para ello se calculó la mejoría alcanzada , expresada en porcentaje, entre las puntuaciones PASI y BSA basales y al 3º mes del tratamiento entre el grupo que se encontraba exclusivamente en tratamiento biológico y el grupo que se encontraba en tratamiento con quimioprofilaxis (4º mes) y biológico a la vez.

- Datos relativos a la realización de la PT bajo tratamiento biológico:

- tamaño de la 2º induración en mm,
- el fármaco con el cual se encontraba en tratamiento,

- el intervalo de tiempo calculado en meses entre la primera PT basal sin tratamiento biológico y la segunda PT con tratamiento biológico,
- fármacos inmunosupresores o patología inmunosupresora durante la realización de la segunda PT

Aspectos éticos:

La obtención de datos de los casos aportados se realizó en cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD) a partir de las historias clínicas, de acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, expuestas en las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Universitario La Princesa de Madrid.

Análisis estadístico:

Se realiza un análisis descriptivo de las variables recogidas, tanto cualitativas como cuantitativas. Las variables cualitativas se analizan mediante frecuencia absoluta y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se estudian a través de la media, desviación estándar, mediana, mínimo, máximo e intervalos de confianza (o percentiles 25 y 75 si la distribución de la variable no es normal). Para comparar las variables cualitativas entre los grupos de las subpoblaciones se utiliza el test chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fischer, si fuese necesario).

Para comparar las variables cuantitativas entre los grupos de las subpoblaciones se utiliza el test t de Student para medidas independientes o el test de Mann-Whitney en caso de que no se cumplan los criterios paramétricos.

Se utiliza el test t de Student para medidas pareadas para estudiar las posibles diferencias entre los resultados cuantitativos de 2 pruebas de la tuberculina.

Se utiliza la prueba de cambio de McNemar para estudiar las posibles variaciones cualitativas entre 2 pruebas de la tuberculina. El nivel de significación se establece en el 5%. Se utiliza el coeficiente de correlación interclase mediante el estudio de replicación simple (ANOVA) para analizar la reproductibilidad de la prueba de la tuberculina. Se excluyen los pacientes que inicialmente presentaron una PT negativa para descartar el fenómeno de conversión.

Todos los análisis se realizan con el paquete estadístico SPSS v.17.0

3. BIBLIOGRAFÍA

Para la redacción del documento se ha priorizado la identificación de revisiones sistemáticas y otros tipos de síntesis crítica de literatura científica como informes de tecnologías sanitarias. Se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios individuales intentado identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales.

Para ello se han consultado las siguientes bases de datos electrónicas:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library)
- MEDLINE (accedido mediante PubMed)
- NHS National Library of Guidelines
- EMBASE (accedido mediante Ovid)
- FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) Solicitud realizada expresamente para este trabajo

Además se consultaron una serie de agencias de evaluación de tecnologías como el National Institute for Clinical Excellence (NICE), agencias productoras de guías de práctica clínica como la Centers for Disease Control and Prevention (CDCs), Canadian Tuberculosis Committee (CTC) y las elaboradas por el Sistema Nacional de Salud Español.

Los hallazgos obtenidos han sido importados desde el programa RefWork, gestor de referencias bibliográficas.



VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. RESULTADOS POBLACIÓN A

1.1 Características epidemiológicas y generales de la muestra

Un total de mil cuatrocientos veinticinco pacientes fueron registrados en BIOBADADERM desde Octubre de 2008 hasta el 31 de Octubre de 2011. Después de tres años de participación, 793 pacientes (56%) fueron tratados con algún biológico. Destaca un mayor porcentaje de hombres 61% (871), con una edad media de 48 (de: desviación estándar =14)) y una duración media de la enfermedad de 17 años.

En su gran mayoría (88%), la forma clínica predominante fue psoriasis en grandes placas. El resto de formas supusieron un 12% de los pacientes con una distribución similar entre ambos grupos, exceptuando la pustulosis palmo-plantares, más frecuentes en el grupo control.

La población de expuestos al inicio del tratamiento fue más joven, con un porcentaje mayor varones, con un promedio de comorbilidades y factores inmunosupresores 14.12 % (112) similares al grupo control 14,7% (93) y, como cabía esperar, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y severidad en la escala PASI que la cohorte de controles. La tabla 1 muestra las principales características de ambos grupos.

	Biológicos	Controles	TOTAL
Datos demográficos			
Número de pacientes	793	632	1425
Mujer, n (%)	291 (37)	263 (42)	554(39)
Edad al inicio del tratamiento, n (de)	44 (13)	46 (15)	45 (14)
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento, n (de)	18 (12)	15 (14)	17 (13)
PASI, n (de)	17 (10)	10 (7)	14 (9)
Diagnósticos al entrar en la cohorte, n (%)			
Psoriasis en placas	752 (95)	570 (90)	1322 (93)
Psoriasis en gotas	37 (5)	31 (5)	68 (5)
Psoriasis eritrodérmica	24 (3)	11 (2)	35 (3)
Psoriasis pustulosa generalizada	9 (1)	10 (2)	19 (1)
Psoriasis pustulosa palmo-plantar	11 (1)	36 (6)	47 (3)
Psoriasis pustulosa anular	5 (1)	1 (0)	6 (0)
Acrodermatitis continua de Hallopeau	0 (0)	1 (0)	1 (0)

VI. RESULTADOS

	Biológicos	Controles	TOTAL
Artritis psoriásica	133 (17)	50 (8)	183 (13)
Comorbilidad, n (%)			
Cardiopatía isquémica	20(3)	22 (3)	42 (3)
Insuficiencia cardiaca	7 (1)	6 (1)	13 (1)
Hipertensión arterial	157 (20)	146 (23)	303 (21)
Diabetes	96 (12)	73 (12)	169 (12)
Hipercolesterolemia	196 (25)	155 (25)	351 (25)
EPOC	19 (2)	12 (2)	31 (2)
Hepatopatía crónica	61 (8)	26 (4)	87 (6)
Insuficiencia renal	7 (1)	11 (2)	18 (1)
Cáncer en los últimos 5 años, excluyendo cutáneo no melanoma	5 (1)	7 (1)	12 (1)
Linfoma	4 (1)	2 (0)	6 (0)
VHB	29 (4)	34 (5)	63 (4)
VHC	18 (2)	8 (1)	26 (2)
VIH	6 (1)	8 (1)	14 (1)
Número de tratamientos previos, n (%)			
0	88 (11)	339 (54)	427 (30)
1	208 (26)	171 (27)	379 (27)
2	235 (30)	83 (13)	318 (22)
3	150 (19)	29 (5)	179 (13)
4 ó más	112 (14)	10(2)	122 (9)
Tratamientos previos más comunes, n (%)			
PUVA	298 (38)	95 (15)	393 (28)
UVB-311	97 (12)	46 (7)	143 (10)
Metotrexato	450 (57)	107 (17)	557 (40)
Ciclosporina	386 (49)	67 (11)	453 (32)
Acitretino	266 (33)	105 (17)	371 (26)

Tabla 15. Características principales de ambos grupos

VHB: infección por virus hepatitis B, ;VHC Infección por virus hepatitis C. VIH Virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se realizaron en toda la muestra un total de 2.824 ciclos de tratamientos distintos correspondiendo 1.741 ciclos realizados con fármacos biológicos. Hemos incluido los datos de los periodos o ciclos de tratamientos en los cuales el paciente no está expuesto a ningún biológico, aunque pueda recibir otro tratamiento sistémico (periodos control) El número de periodos de control (1083), representan casi el 40% de todos los tratamientos.

La media de seguimiento por paciente fue de 3,46 años para los expuestos y 1,74 años para la cohorte de controles.

Se realizó un seguimiento global de la muestra de 3720 personas-años. El tiempo total en riesgo por exposición a los diferentes tratamientos biológicos se expone en la tabla 16.

El tratamiento que se ha utilizado mayoritariamente ha sido Etanercept, seguido de Adalimumab, que entre los dos suman el 39% de los usos. En cuarto lugar se sitúa Efalizumab, si bien se trata de tratamientos todos finalizados, tras la suspensión de su comercialización de a finales de febrero de 2009 por la Agencia Europea del Medicamento. Sólo 187 ciclos fueron realizados con infliximab (7%).

Grupos	Tiempo exposición pacientes-año
Grupo control	975
Grupo de expuestos	2745
Etanercept	1036
Adalimumab	719
Infliximab	328
Ustekinumab	293
Efalizumab	240

Tabla 16. El tiempo total en riesgo por exposición a los diferentes tratamientos

1.2 Datos obtenidos en la cohorte de expuestos a biológicos referentes a tuberculosis.

En el grupo de expuestos, se realizó un total de 1.772 radiografías de tórax, 2.095 mantoux y 775 booster a lo largo de los tres años que duró el estudio, realizándose en el despistaje de infección tuberculosa al inicio y previo a un nuevo ciclo de tratamiento.

Fueron diagnosticados de infección latente 162 pacientes, un 20,55% de la cohorte de expuestos al inicio de la terapia biológica. En el 16,77% (133) de la muestra no se disponía información sobre el estudio de TB latente. El 22,32% presentó algún mantoux o booster positivo, mientras que sólo 9 pacientes (1,51%) presentaron lesiones en la radiografía de tórax interpretadas como posible ILTB.

Durante el seguimiento de la cohorte de expuestos se detectaron 8 nuevos casos de positivización en la prueba de la tuberculina sin desarrollo de enfermedad activa, lo que supone una tasa de incidencia de infección latente de 2.9 por 1000 p-a (IC 95%:1.5- 5.8) en los expuestos.

Del total de los pacientes diagnosticados de ILTB realizaron tratamiento con isoniacida 140 pacientes, es decir, el 84,5% del los que lo precisaban.

Los factores de riesgo asociados a tuberculosis así como los hallazgos en el cribado inicial se recogen en la tabla 17.

De los 163 pacientes diagnosticados de ILTB el 74% fueron varones con una media de edad al diagnóstico de 49.1 años (SD: 0.87), mientras que en el grupo de los no infectados el 60% fueron varones con una media de edad al diagnóstico de 42.74 años existiendo diferencias estadísticamente significativas para ambas variables ($p<0.0001$) y ($p=0.002$) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en las variables inmunosupresión (Diabetes, HIV, cáncer en los últimos 5 años no cutáneo o IR), ni hábito tabáquico.

Tabla 17. Características halladas en la muestra de expuestos a fármacos biológicos, frecuencia absoluta y porcentajes sobre el total

Características	Cohorte Expuestos	%	Desconocido*
	n=793		
Historia conocida de TB	29	3,7%	29.0%
Probabilidad de contacto	13	1,6%	47.2%
¹ Hallazgos RX Tórax hallazgos TB	9	1,1%	24.7%
Habito tabáquico activo	232	29,3%	0%
Resultados de la PT			
² PT o booster +	177	22,3%	18.5%
Booster + si PT-	18	3,7%	-
³ Booster –	255	52.4%	43.3%
Datos Obtenidos sobre ILTB			
Investigada total o parcialmente	660	83,2%	
Parcialmente	256	32,3%	
Se desconoce datos de ILTB	133	16,8%	
ILTB	162	20,5%	24.3%
Quimioprofilaxis realizada	140	17,6%	25.5%
Cumplimiento estricto guías clínicas	347	43,7%	0

¹Dato desconocido en 160 pacientes. ²Dato desconocido en 221 pacientes ³ Dato desconocido en 147 pacientes *En el análisis de resultados se ha detectado un porcentaje significativo de datos desconocidos. Esto puede haberse ocasionado porque en la inclusión de los datos referentes al apartado de cribado de tuberculosis aparecen por defecto “desconocidos” y hay que modificar a si/no según la realización y resultados.

Cuatro pacientes desarrollaron enfermedad tuberculosa. Todos ellos pertenecían a la cohorte de expuestos. Uno de ellos presentó dos episodios: una primoinfección asociada al uso de infliximab y una recurrencia a los 3 años por tratamiento incompleto del primer episodio, durante el tratamiento con ustekinumab. Las características de estos pacientes se muestran en la Tabla 3. Dos de los episodios asumimos que correspondían a reactivación de infecciones latentes ya conocidas, uno realizó una quimioprofilaxis errática sólo durante 3 meses y otro no realizó quimioprofilaxis a por falta de indicación terapéutica. Tabla 18.

Tabla 18. Características de los pacientes expuestos a fármacos biológicos con enfermedad tuberculosa

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	46	44	49	28
Sexo	varón	varón	varón	mujer
Tratamiento	Infliximab	adalimumab	adalimumab*	infliximab
Coadyuvancia	No	No	No	No
Inmunosupresión	No	No	No	No
Tmto durante cribado	Mtx	No	No	CSA
Fumador	No	SI	Exfum 20 a	No
ILTB	SI	SI	No	No
Mantoux/ booster	+	+	-/-	-/-
Quantiferon	+	NR	NR	NR
Rx Torax	Normal	NR	Normal	Normal
Contacto	Si	ds	No	Si
Origen	España	ds	Argentina	España
FR laboral	ds	ds	Sanitario	Sanitario
Quimioprofilaxis	Si errática	No	No	No
Seguimiento Guías	Si	No	Si	Si
Diagnostico de TBC	Reactivación	Reactivación?	Primoinfección	1ºPrimoinfección
En pdo de exposición al fármaco biológico	5 meses	19 meses	15 meses	6 meses 4 meses
Manifestaciones clínicas	TB miliar Pericárdica	TB miliar	Pleuresía TB	TB ganglionar
Introducción Biológico tras diagnostico de tuberculosis	Adalimumab 9 meses	Etanercept 4 meses	Adalimumab 2 meses	Ustekinumab A los 24 meses A los 3 meses
Recaída TB tiempo seguimiento	No 16 meses	No 6 meses	No 12 meses	Si ,TB ganglionar 5 meses

Mtx:metotrexato; ds: dato desconocido; CSA: ciclosporina

*En tratameinto previo con etanercept durante 45 meses previo al inicio de adalimumab

De los cuatro pacientes ninguno presentaba inmunosupresión en el momento del diagnóstico pero dos de ellos se encontraban en tratamiento inmunosupresor en el momento del cribado inicial, (metotrexato y ciclosporina). No se detecta un riesgo relativo significativamente diferente de uno dada la ausencia de casos en el grupo control y por el escaso poder del estudio para encontrarlo.

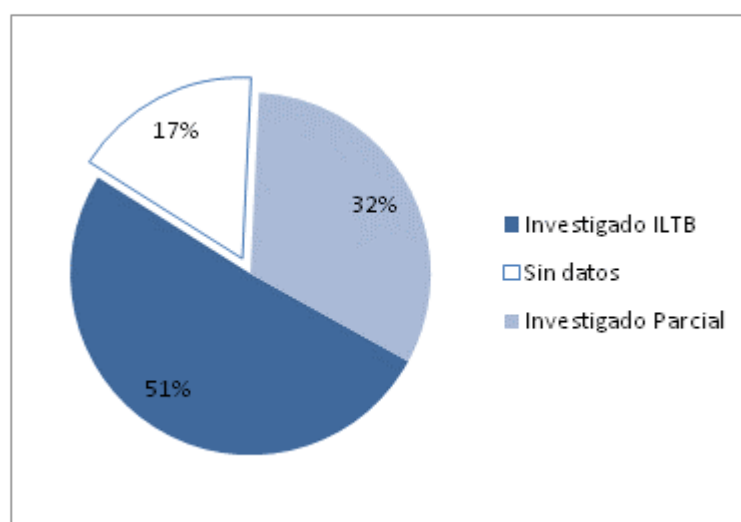
La tasa de enfermedad tuberculosa hallada en pacientes con psoriasis moderada-severa recogidos en la base de datos Biobadaderm fue de 107/100.000 personas-año (IC 95% 40.4-286.7) El tiempo total de riesgo de exposición para la cohorte de biológico fue de 2745 personas-año con una tasa de enfermedad tuberculosa de 145/100.000 personas-año (IC 95% 54-389). Hasta la finalización de la recogida de datos, el tiempo de seguimiento para el grupo control fue de 975 personas-año y no se registró ningún caso de enfermedad tuberculosa.

1.3 Cumplimiento de las recomendaciones en el despistaje de ILTB

Se disponía información completa o parcial sobre el estudio de infección latente tuberculosa al inicio del tratamiento de un fármaco biológico un 83% de la muestra de expuestos. Figura 9.

Analizando el grado de cumplimiento de las recomendaciones establecidas en el cribado inicial, se observó que éstas se siguieron estrictamente en 404 pacientes lo que supone un 51% de la cohorte expuesta. Los motivos más frecuentes en la muestra en las que hubo un incumplimiento de las recomendaciones fueron: la ausencia de booster en 211 (43,3%), la ausencia de mantoux 147 (18%) y falta de Rx de Tórax en 36 pacientes (4,6%). En los pacientes diagnosticados de ILTB que precisaban quimioprofilaxis, sólo un 15,5% (23) que debían haberla realizado, no lo hicieron. Analizando la repercusión de estos datos, sobre la incidencia de enfermedad tuberculosa, en un solo caso de TB activa no se habían cumplido las recomendaciones establecidas, ya que a pesar del diagnóstico de ILTB no fue indicada quimioprofilaxis.

Figura 9. Adecuación a las guías clínicas en el cribado inicial de ILTB al inicio de tratamiento biológico



Control de Calidad. En 235 pacientes se monitorizaron “in situ” las siguientes 5 variables relacionadas con el estudio basal de la tuberculosis, historia previa de tuberculosis, quimioprofilaxis, radiografía de tórax, mantoux y booster.

Descripción. En 15 pacientes no se había registrado mantoux negativo en aplicación del estudio a pesar de haberse realizado. De esos 16 pacientes 4 estaban con un tratamiento sistémico y 11 con terapia biológica. Uno de los que estaban en tratamiento con biológico hizo un viraje de mantoux negativo a positivo. En 6 pacientes el mantoux fue positivo y no se había registrado. Los 6 pacientes estaban en tratamiento con biológico. Uno de esos 6 pacientes mantoux positivo mostró un nódulo superior calcificado en la radiografía de tórax. Por último, en un paciente con biológico no se registró una radiografía con imagen nodular en LSD, de menos de 1 cm, aunque el mantoux y el booster fueron negativos.

En los 1175 datos monitorizados encontramos 22 errores. Lo que supone un porcentaje de errores entre la aplicación y las historias clínicas menor de un 2%.

2. RESULTADOS POBLACIÓN B

2.1 Características epidemiológicas y generales de la muestra

En total se incluyeron 172 pacientes con psoriasis moderada-severa que precisaban tratamiento biológico, siendo la variante clínica más frecuente “psoriasis en placas” 94,4%(163). El PASI basal medio y la desviación estándar (DS) de los pacientes al inicio del tratamiento biológico fue $23,4 \pm 12$ DS con un IC95% (21,6-25,2), un BSA $33,2 \pm 22$ DS con IC95% (29,8-36,6). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 17,8 años ± 11 DS. La tabla 19 recoge las características del total de la muestra.

Cincuenta y nueve pacientes (34,3%) presentan enfermedades previas (Hipertensión, DM, Insuficiencia Renal y otras). Entre las otras enfermedades destacables se encuentran: cardiopatía isquémica (7); esteatosis hepática (6); hipotiroidismo (4); epilepsia (3); fibrilación auricular (3); hepatopatía enólica (3); hepatopatía por virus hepatitis C (3) hepatopatía por virus B (1); síndrome depresivo (3); monorrena (2); Accidente cerebro vascular ACVA (1), artritis gotosa(1), asma severa(1), brucelosis(1), cáncer de mama(1), CIN II(1), embolia pulmonar(1), enfermedad de Addison(1), enfermedad de Graves(1), endometriosis(1), esplenectomía(1), ictiosis(1), hiperparatiroidismo (1), parálisis cerebral (1), trombosis venosa profunda (2), valvulopatía degenerativa(2).

Entre las otras enfermedades autoinmunes y/o autoinflamatorias se encuentran: plaquetopenia por esplenomegalia (PTI), gammapatía de significado incierto, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa y colangitis autoinmune.

Del total de la muestra 3 pacientes (1,7%) presentaron en el estudio basal valores anormales de anticuerpos antinucleares.

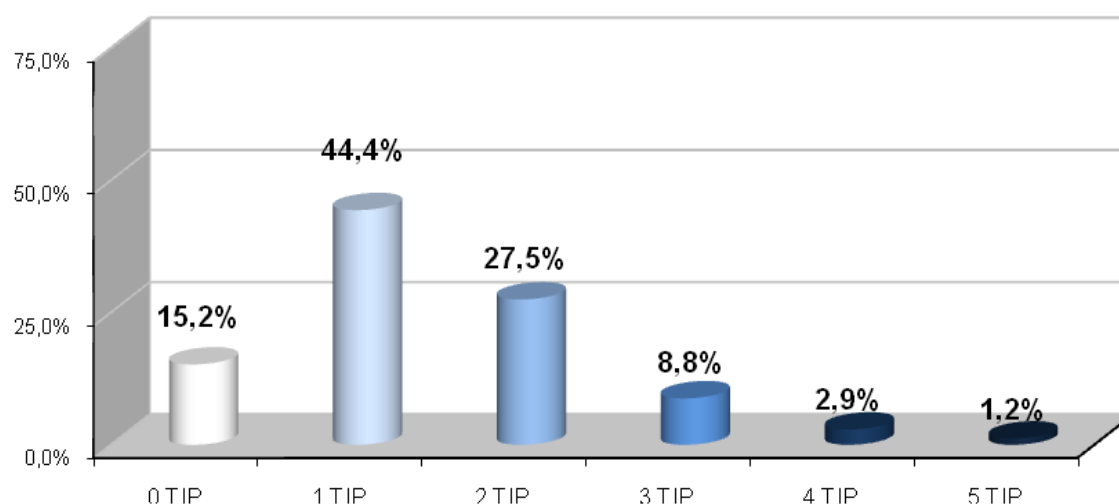
Características	Participantes N=172	IC 95 % P₂₅ - P₇₅
Sexo		
Varones	105	(61%)
Mujeres	67	(39%)
Edad (años)	44,6 ±15,1 DS	(42,3- 43,9)
Peso medio (kg)	76,2 ± 14,6 DS	(73,8- 78,6)
Origen		
España	155	91,2%
Otro país con Área > tasa TB	12	7,1%
Otro país con Área <tasa TB	3	1,8%
Enf inmunosupresoras	30	17,44%
Tipo de Psoriasis		
Crónica en placas	163	94,8%
Eritrodermia	3	1,73%
Pustulosa Generalizada	3	1,73%
Ungueal grave y en placas	3	1,73%
Años de evolución de la psoriasis	17,8±11 DS	P ₂₅ 10 P ₇₅ 22,8
PASI basal	23,4±12 DS	(21,6-25,2)
BSA basal	33,2±22 DS	(29,8-36,6)
Presencia de artritis PS	39	22,7%
Tmtos previos inmunos *	146	84,8%
Ciclosporina	97	56,7%
Metotrexato	79	46,2%
Efalizumab	41	24,0%
Prednisona	14	8,2%
Azatioprina	14	8,2%
Tratamientos biológicos durante el estudio (n)/meses tratamiento media)	172/4.661 meses	100%
Etanercept	102/22,1±17,7 DS	59,3%
Adalimumab	62/17,2±11,2 DS	36,0%
Infliximab	47/22,3±15,5 DS	27,3%
Ustekinumab	30/9,5±5,5 DS	17,4%

Tabla 19. Características generales de la muestra poblacional B.

. ** *Pacientes que han realizado un tratamiento inmunosupresor clásico previo al inicio de fármaco biológico.*

Destaca un alto porcentaje de pacientes que previamente han realizado al menos un tratamiento inmunosupresor 84,2% siendo la ciclosporina el fármaco más frecuentemente utilizado (97 pacientes). Sesenta y nueve pacientes (40,4%) recibieron al menos dos tratamientos inmunosupresor previo el inicio de un fármaco biológico. El número de tratamientos diferentes realizados previo al inicio de la terapia biológica se refleja en la figura 10.

Figura 10. Nº de tratamientos inmunosupresores previos



TIP Tratamiento inmunosupresor previo (%)

Tratamientos biológicos realizados

A lo largo del periodo de estudio los tratamientos biológicos prescritos han sido realizados consecutivamente, en ninguna ocasión se han utilizado dos tratamientos biológicos solapados. A lo largo del estudio se acumularon hasta 388.4 pacientes-años de exposición estricta a los fármacos biológicos (sin incluir los tiempos de semivida ni el tiempo en riesgo posterior a la suspensión del fármaco), con una tasa de 44 /100 pacientes año. El tiempo medio de exposición a fármaco biológico fue de 27 meses (rango 1-96) y una DS 19. (P25 10.3-P75 39.8) Destaca el etanercept por ser el fármaco más utilizado (102 pacientes) y por presentar el mayor tiempo medio de tratamiento acumulado 22 meses $\pm 17,7$ ds (rango 1 - 84).

Etanercept: El 59,3% de los pacientes han estado en tratamiento con etanercept, 3 de ellos combinado en algún momento con metotrexato. El tiempo medio de tratamiento con etanercept es de 22,1 meses (tiempo mediano 17,5 meses)

Adalimumab: El 36% de los pacientes han estado en tratamiento con adalimumab. El tiempo medio de tratamiento con adalimumab es de 17,2 meses (tiempo mediano 16,5 meses)

Infliximab: El 27,3% de los pacientes han estado en tratamiento con infliximab, 1 de ellos combinado en algún momento con ciclosporina. El tiempo medio de tratamiento con infliximab es de 22,3 meses (tiempo mediano 20 meses)

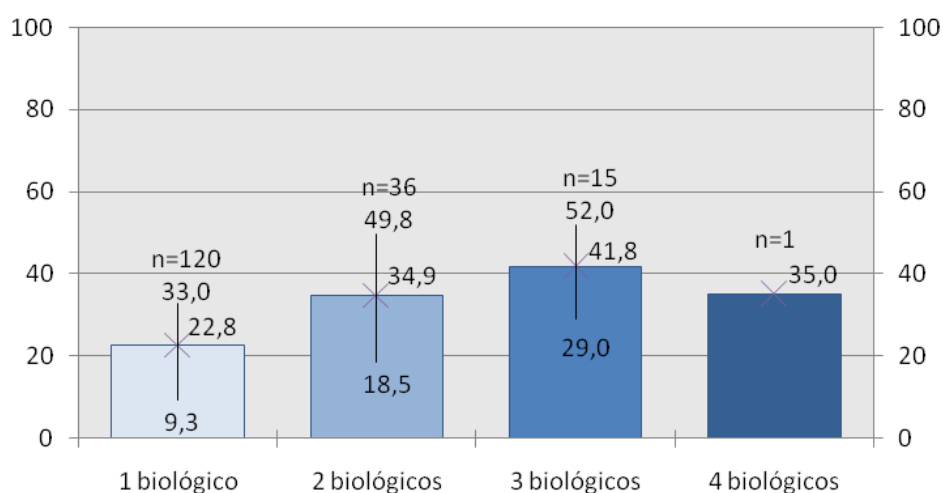
Ustekinumab: El 17,4% de los pacientes han estado en tratamiento con ustekinumab, 1 de ellos combinado en algún momento con metotrexato. El tiempo medio de tratamiento con ustekinumab es de 9,5 meses (tiempo mediano 8,5 meses)

Cinco pacientes precisaron para el control de su enfermedad añadir puntualmente un tratamiento inmunosupresor clásico (4 de ellos metotrexato y uno con ciclosporina). El 30,2% de la población estudiada ha precisado más de un tratamiento biológico diferente.

El número de fármacos biológicos empleados por cada paciente se detalla a continuación

- Uno: El 69,8% de la muestra ha estado con 1 tratamiento biológico. El tiempo medio de tratamiento total es de 22,8 meses, con un mínimo de 1 y un máximo de 84 meses.
- Dos: El 20,9% de la muestra ha estado con 2 tratamientos biológicos. El tiempo medio de tratamiento total es de 34,9 meses, con un mínimo de 6 y un máximo de 96 meses
- Tres: El 8,7% de la muestra ha estado con 3 tratamientos biológicos. El tiempo medio de tratamiento total es de 41,8 meses, con un mínimo de 16 y un máximo de 75 meses
- Cuatro: El 0,6% (1 paciente) de la muestra ha estado con 4 tratamientos biológicos. El tiempo de tratamiento total es de 35 meses.

El número de fármacos y el tiempo acumulado se muestra en la figura 11.



2.2 Enfermedad tuberculosa en la muestra.

Enfermedad tuberculosa activa

Durante el estudio sólo un paciente desarrolló enfermedad tuberculosa activa (tuberculosis ganglionar diseminada). Lo que supone una incidencia acumulada de enfermedad tuberculosa del 0,58% y una tasa de 2,58 casos/1.000 personas-año tratamiento.

El caso correspondía a una paciente de 28 años con psoriasis severa (PASI inicial 42,9), que no presentaba antecedentes personales de interés y el protocolo inicial completo para ILTB fue negativo (PT, rePT y RX de Torax). Únicamente cabe señalar que durante la realización del mantoux se encontraba en tratamiento con ciclosporina a dosis de 2,5mg/kg/día.

Inició tratamiento con Infliximab a dosis habituales (5 mg/kg) con respuesta excelente alcanzando PASI 2. Cuando se encontraba en la semana 22, y tras la quinta infusión intravenosa de infliximab, comenzó con tos persistente, fiebre, astenia y pérdida de peso.

En el estudio de extensión el resultado del mantoux fue de 25mm, la radiografía de tórax sin alteraciones y en el TAC presentaba adenopatías generalizadas de predominio mediastínico en ausencia de infiltrados pulmonares. El diagnóstico fue confirmado tras la obtención histológica de muestra mediastínica con cultivo Ziehl Nilsen positivo para micobacterium tuberculosis.

El caso fue interpretado como primoinfección tuberculosa dado que la paciente refería haber tenido contacto con un enfermo bacilífero durante el trabajo (técnico en emergencias) dos meses previos a desarrollar el cuadro inicial.

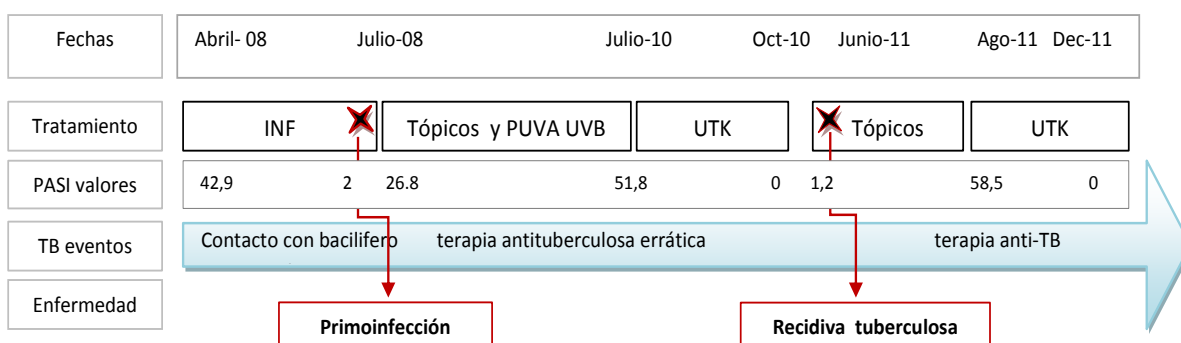
Inició tratamiento con Isoniacida, piracinamida y rifampicina que hubo que suspender por aparición de un cuadro cutáneo compatible con toxicodermia, que posteriormente se confirmó en el Servicio de Alergia en probable relación a la rifampicina.

La paciente prosiguió tratamiento antituberculoso con isoniácida, piracinamida y etambutol. El control de su psoriasis se realizó mediante tópicos y fototerapia durante dos años. Tras un brote intenso inició tratamiento con ustekinumab a dosis habituales con excelente mejoría alcanzando PASI 1. Después de la segunda dosis de tratamiento la paciente dejó de acudir a consultas por encontrarse asintomática.

VI. RESULTADOS

Acudió nuevamente a los 8 meses por rebrote de la psoriasis asociado a un cuadro de astenia y linfadenopatías cervicales siendo diagnosticada por el servicio de infecciosas de recidiva tuberculosa tras biopsia ganglionar compatible. La paciente admitió que el tratamiento antituberculoso anterior con tres fármacos había sido errático y sin llegar a completar 9 meses de tratamiento. Inicia tratamiento nuevamente con 3 fármacos: isoniacida, etambutol y piracinamida.

Después del escaso control de la psoriasis con tópicos, la paciente presentó un brote muy severo alcanzando un PASI 58.5 y un BSA 80%. Dada la gravedad de su psoriasis donde se veía afectada severamente la calidad de vida, se comenta el caso con la unidad de Infecciosas y tras dos meses de tratamiento antituberculosos, se reinicia el tratamiento con ustekinumab. Se le explican a la paciente los riesgos y los acepta mediante consentimiento informado por escrito. Actualmente tras 5 meses de tratamiento con ustekinumab presenta PASI 0 y el cuadro infeccioso sigue en remisión. Figura 12



PASI Julio 2010



PASI Agosto 2010



PASI Agosto 2011

Enfermedad tuberculosa antigua

Ocho pacientes refieren (4,7%) haber tenido tuberculosis activa en el pasado. De los cuales:

- Cinco presentaban alteraciones radiográficas y PT positivas
- Dos presentaban TST \geq 5 y rx de tórax normal
- Uno de ellos no presentaba ni alteraciones radiográficas ni PT positiva, ni se encontraron referencias a la enfermedad en la búsqueda en la historia clínica. Antecedente exclusivamente referido por el paciente

Sólo dos pacientes habían presentado tuberculosis posterior a 1970 y se conocía el tratamiento completo con tres fármacos. El resto o fue anterior a la fecha o desconocían el tratamiento realizado.

Realizaron profilaxis con isoniacida seis pacientes por antecedente de tuberculosis pasada no tratada o tratamiento desconocido. Ninguno de los pacientes presentó recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento biológico.

En cuanto a los dato epidemiológicos únicamente destaca que la edad de los pacientes con TB pasada es estadísticamente superior que la de los pacientes sin TB pasada: 55,9 vs 44 años respectivamente ($p=0.043$; U de Mann-Whitney). Y que todos los pacientes con TB pasada conocida son españoles.

En cuanto al resultado cuantitativo de la PT, se observa que existe un tamaño superior estadísticamente significativo en aquellos pacientes que refieren enfermedad tuberculosa en el pasado PT (16,3 mm vs 3,5 mm) ($p<0.001$; U de Mann-Whitney).

		N	Media	DT	Mediana	Min	Max	p-valor
		97	21,6	17,0	17,0	1,0	84,0	
Etanercept	Sí TB	5	32,2	28,7	27,0	2,0	77,0	0.457
	No TB	61	17,2	11,3	16,0	1,0	48,0	
Adalimumab	Sí TB	1	21,0	--	21,0	21,0	21,0	--
	No TB	44	22,3	15,9	19,0	4,0	72,0	
Infliximab	Sí TB	3	21,3	10,3	24,0	10,0	30,0	0.790
	No TB	28	9,0	5,4	7,0	2,0	19,0	
Ustekinumab	Sí TB	2	16,0	4,2	16,0	13,0	19,0	0.092
	No TB	2	16,0	4,2	16,0	13,0	19,0	

Tabla 20. Tiempo con tratamiento biológico (meses) vs tuberculosis pasada

2.3 Infección latente tuberculosa

Se diagnosticaron de ILTB, previo al inicio del tratamiento biológico, un total de 42 pacientes. Lo que supone una prevalencia puntual de ILTB al inicio del tratamiento del 24,4%. Siendo los motivos:

- 39 pacientes con TST positivo y sin antecedentes de tuberculosis conocida.
- 3 pacientes con Rx de tórax alterada y mantoux con retest negativo y sin antecedentes de enfermedad tuberculosa activa.

En las radiografías realizadas en el protocolo inicial, se hallaron 11 casos indicativos de contacto tuberculoso. Cinco contaban con antecedentes de tuberculosis primaria o postprimaria y los seis restantes fueron diagnosticados de posible ILTB. Tres de ellos con PT y rePT ambas negativas y sin antecedentes de contacto conocido. Hallazgos en las RX de tórax:

- Nódulo pulmonar lóbulo superior derecho calcificado
- Granuloma calcificado en campo medio pulmonar derecho
- Granuloma calcificado en lóbulo superior pulmonar derecho
- Cicatrices bronquiectasias y granuloma
- Adenopatía calcificada peritraqueal
- Granulomas lóbulo superior derecho y engrosamiento pleural
- Engrosamiento pleural apical con fibrosis del parénquima subpleural
- Granulomas en vertex pulmonares
- Signos tuberculosis residual
- Cicatrices y calcificaciones en polo superior pulmón izquierdo
- Imágenes nodulares en ambos campos pulmonares asociados granulomas residuales.

El 86,4% de los pacientes con (PT y rePT) positivos no presentaron radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis, mientras que el 3,2% de los pacientes con TST sí ($p=0.02$ prueba exacta de Fisher).

En cuanto al resultado de la primera PT, de los 132 pacientes con resultado negativo en la primera PT, se realiza booster durante las siguientes 2 a 48 semanas en 123 casos (93,2%). Cualitativamente, de los 123 pacientes positivizan 6 casos antes del año (4,9%) y el valor medio del test pasa de 0,04 mm a 0,54 mm en toda la muestra. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.020$; t de Student para medidas pareadas) Los datos cuantitativos se muestran en la Tabla 21 .

		Resultados tras booster									
		0 mm		1 – 4 mm		5 – 9 mm		≥ 10 mm		Total	
Primer PT negativo	0 mm	115	(93,5%)	0	(0,0%)	1	(0,8%)	5	(4,1%)	121	(98,4%)
	1 – 4 mm	1	(0,8%)	1	(0,8%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	2	(1,6%)
	Total	116	(94,3%)	1	(0,8%)	1	(0,8%)	5	(4,1%)	123	(100%)

Tabla 21. Resultados primer PT vs booster cualitativo

La edad media de los pacientes con la primera PT positiva (50,8) años es estadísticamente superior a la edad media de los pacientes con resultado negativo en el primer mantoux y que positivizan en el booster (36,8) años ($p=0.013$).

En 16 pacientes se hizo el despistaje bajo la acción de fármacos inmunosupresores clásicos; 12 ellos resultaron con PT- y 4 PT+. Cuatro pacientes a los que se les hizo el despistaje con fármaco, positivizan tras repetirle nuevamente el TST. Esta vez solo bajo medicación biológica y en ausencia del fármaco inmunosupresor (33%, 4/12). Cabe destacar que 3 carecían de booster en el primer cribado.

Se observa que se realizó un despistaje incorrecto (carencia de alguna prueba diagnóstica PT, booster o Rx de tórax) en 11 pacientes (el 6,4% del total de la muestra). El motivo más frecuente fue la ausencia de booster 9/11.

Las características globales de la muestra referentes a la tuberculosis se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Hallazgos relacionados con TB de la población B.

Datos relacionados con TB		
Signos radiológicos TB pasada (basal)	11	6,4%
Historia de contacto TB (basal)	8	4,7%
PT o Booster +(basal)	44	25,6%
Enfermedad TB previa	8	4,7%
Pasada y tratada	2	1,2%
Pasada y desconoce tmto	6	3,5%
Positivización PT durante biológico	7	4,0%
Reactividad global a la PT*	51	29,7%
ILTB basal	42	24,4%
ILTB final	47	27,3%
Tasa de incidencia	1,75 casos/1000 p-a tmto	2,91%
Quimioprofilaxis Isoniacida	50	29,1%
Enfermedad tuberculosa	1	0,58%
Tasa de incidencia	2,58 casos/1000 p-a tmto	

* *Reactividad global a la PT: agrupa a todos aquellos pacientes que han tenido una PT tanto en el estudio basal como durante el seguimiento incluidos los pacientes con antecedente de enfermedad tuberculosa. P-a: pacientes año de tratamiento.*

Durante el tiempo del estudio, si el paciente continuaba con medicación biológica más allá del año o si cambiaba de fármaco, se realizó una nueva PT. En este tiempo se obtuvieron 7 positivizaciones de mantoux previamente negativo. Cinco positivizaciones correspondieron a nuevos casos de ILTB una vez descartada enfermedad activa. Otra positivización correspondía a un paciente diagnosticado inicialmente de ILTB por presentar una radiografía de tórax alterada con PT negativa basal. Finalmente el último caso correspondió a un episodio de linfadenitis tuberculosa primaria (descrito en el capítulo anterior).

Por lo que prevalencia puntual de ILTB al final del estudio asciende al 27,3% de la muestra. Lo que supone una incidencia acumulada de ILTB 2,91% y una tasa de incidencia 1,75/1000 p-a de tratamiento.

Cabe destacar que 5 pacientes carecían de retest, y otros cinco ellos se encontraban en tratamiento con ciclosporina durante el cribado inicial. En estas circunstancias no se puede descartar que la positivización pueda deberse a un efecto booster tardío o a un

VI. RESULTADOS

falso negativo inicial, en vez de una conversión verdadera, lo que supondría que la tasa de incidencia de ILTB real, fuese menor que la descrita.

Tabla 23. Características de los pacientes que positivizaron la PT durante el estudio.

Edad	sexo	origen	Contacto	Rx	PTmm	Booster	Medicación	2º	Tiempo	Fármaco
			TB	Tórax	Basal		durante 1º PT	mantoux	entre PT	2º PT
35	♂	(2)	No	N	0	NR	CSA	14 mm	48 ms	Eta
56	♀	(1)	No	N	4	NR	-	22	36 ms	-
40	♂	(1)	No	Alterada	0	NR	CSA	16	8 ms	Ada
21	♂	(2)	No	N	0	NR	-	19	25 ms	-
57	♀	(1)	Si	N	0	0	CSA	13	13 ms	Ada
34	♀	(1)	No	N	0	NR	CSA	8	36 ms	Eta
28	♀	(1)	Si	N	0	0	CSA	25	4 ms	Infl*

(1): España. (2): País con tasa TB superior a la española. NR: No realizado. CSA: ciclosporina. -: sin tratamiento *Caso de enfermedad tuberculosa

En cuanto al tiempo, número o tipo de tratamiento biológico elegido por el especialista, en el grupo de pacientes con antecedente previo de infección tuberculosa latente, no se observaron diferencias significativas. Tabla 24

		N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	p-valor
1 biológico	Sin ILT	91	22,5	17,7	17,0	1	84	0.449
	Con ILT	29	23,6	14,5	22,0	3	48	
2 biológicos	Sin ILT	20	36,2	17,3	35,5	9	74	0.396
	Con ILT	16	33,4	26,4	23,0	6	96	
3 biológicos	Sin ILT	14	42,0	16,6	44,0	16	75	--
	Con ILT	1	39,0	--	39,0	39	39	
4 biológicos	Sin ILT	0	--	--	--	--	--	--
	Con ILT	1	35,0	--	35,0	35	35,	

Tabla 24. Tiempo con tratamiento biológico (meses) vs ILTB

2.4 Variables asociadas a la positividad de la prueba tuberculina

Para este estudio se dividió la muestra en 2 grupos: 51 pacientes (29,7%) que han tenido al menos una PT positiva a lo largo del estudio y 121 pacientes (69,3%) que han tenido sólo PT negativas.

- Se estableció una relación significativa entre una PT positiva y:
 el antecedente de contacto tuberculoso conocido $p=0.010$. Se calculó que el riesgo de presentar una intradermorreacción positiva a la PT era 2,6 veces superior IC (1,6-4,2), si existía un antecedente de contacto tuberculoso conocido.
 sexo varón (73,1% de la muestra con PT + fueron varones) $p=0.030$; test chi-cuadrado.
- Se observaron diferencias, no estadísticamente significativas aunque próximas al nivel de significación, mayor edad en los pacientes con algún TST+ $48,1\pm12,7$ años IC (44,5; 51,7) mientras que la edad de los pacientes TST- es de $43,1\pm15,8$. IC (40,2; 46,0) ($p=0.051$; t de Student).

Así mismo, realizando un análisis de la variable PASI y BSA de la muestra completa no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 25 y Figura 13. Además, tampoco se observaron posibles correlaciones entre la severidad en la puntuación de escala PASI y la medida en mm del la PT para ninguno de los grupos de forma independiente.

Figura 14.

- 5-9 mm: $r= -0.177$; $p=0.704$ (correlación de Spearman)
- 10-15 mm: $r= 0.323$; $p=0.206$ (correlación de Spearman)
- >15 mm: $r=0.287$; $p=0.234$ (correlación de Spearman)

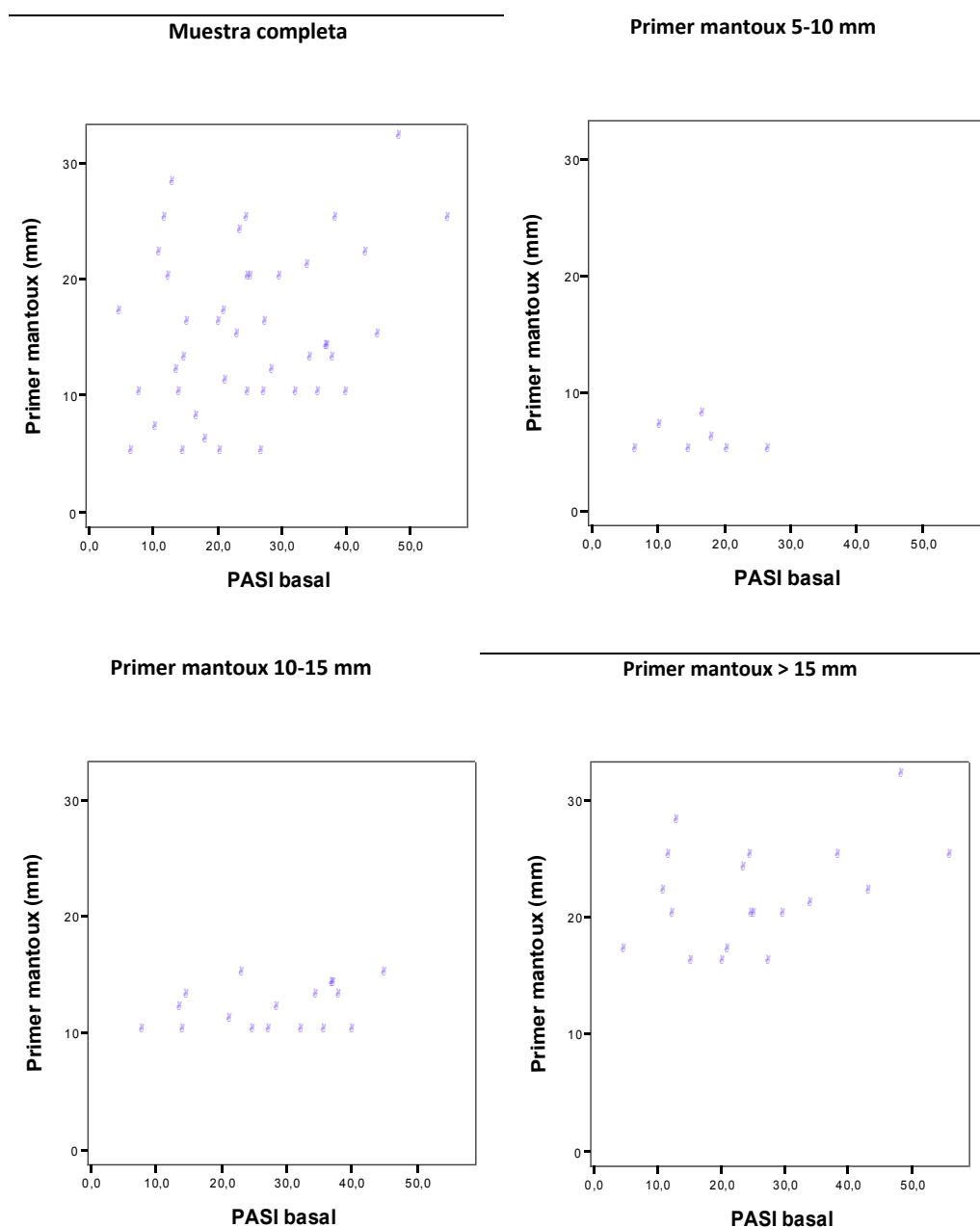


Figura 14. Correlaciones entre la severidad en la puntuación de escala PASI y la medida en mm de la PT

VI. RESULTADOS

		N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	IC95
PASI basal (0-72)	PT -	118	23,0	11,8	19,5	1,7	56,8	(20,8; 25,2)
	PT+	51	24,5	12,5	23,7	2,0	56,2	(21,0; 28,0)
p=0.478								
BSA basal (0-100)	PT-	118	33,6	21,9	28,0	3,0	90,0	(29,6; 37,6)
	PT+	51	32,7	22,6	30,0	0,3	90,0	(26,3; 39,1)
p=0.813								

(datos disponibles n=169)

Tabla 26. Comparación cualitativa de los PASI y BSA de los que fueron positivos en la PT vs negativos en todas las positivizaciones encontradas a lo largo del estudio. Faltaba el PASI de dos pacientes con PT -.

	N	PASI					P25	P75
		Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.		
0-4mm	125	22,7	11,8	19,2	1,7	56,8	13,6	30,
5-9 mm	7	16,5	6,6	17,0	6,9	27,0	10,5	20,6
10-15 mm	17	28,2	10,9	28,8	8,0	45,2	18,3	37,3
>15 mm	19	25,8	13,6	24,9	5,0	56,2	13,3	34,4

(datos disponibles n= 168)

p=0.068

Tabla 27. Comparación cuantitativa entre el PASI y el resultado en mm de las PT basales (PT+ = 43). Además fue excluida una PT+ registrada como únicamente como +(no dato cuantitativo)

Tampoco se hallaron diferencias en las variables, tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0.146$), presencia de artritis ($p=0.140$) o gravedad de artritis psoriásica ($p=0.082$) así como tampoco con los antecedentes de patología inmunosupresora (DM, IR, otras enfermedades inmunosupresoras) o fármacos inmunosupresores durante la realización de la 1ª PT $p=0.241$.

		Grupos					
		Todos TST -		Algún TST +		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Factores inmunosupresores	Ninguno	98	82,4%	38	74,5%	136	80,0%
	Fármacos	7	5,9%	6	11,8%	13	7,6%
	Enfermedades	13	10,9%	6	11,8%	19	11,2%
	Ambos factores	1	0,8%	1	2,0%	2	1,2%
Total		119	100,0%	51	100,0%	170	100,0%
						p=0,241	

Tabla 28. Factores inmunosupresores durante la realización de la primera PT

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la cantidad o tipo de fármacos inmunosupresores utilizados previamente al tratamiento biológico y el resultado de la PT ($p=0.906$; test chi-cuadrado). Cabe destacar aquí que solo 16 pacientes realizaron el cribado bajo tratamiento inmunosupresor (resultados descritos previamente) y que en el resto había cesado la medicación, al menos un mes antes de la realización de la PT.

No se pudo realizar ningún test de significación estadística por el pequeño tamaño de la muestra en las variables de origen y de enfermedad tuberculosa pasada.

No obstante, se puede observar que todos los pacientes 'no españoles' con algún PT+ proceden de áreas con tasa de tuberculosis superior a la española. Y que el 11,5% de los pacientes con algún PT+ habían tenido tuberculosis en el pasado, frente al 1,6% de los pacientes PT- .

Únicamente se observó y documentó en un paciente un fenómeno isomorfo de Koebner en el área de inoculación de PPD, sin que desencadenase un empeoramiento del cuadro cutáneo.



Figura 15 Fenómeno de Koebner tras inoculación de prueba tuberculina.

2.5 Quimioprofilaxis

Realización de quimioprofilaxis y tiempo de inicio de quimioprofilaxis

Del total de la muestra de cincuenta pacientes (29,1%) iniciaron quimioprofilaxis con isoniacida 300mg/día y 10mg/día de piridoxina. Cuarenta y cuatro por diagnóstico de ILTB y seis por antecedente de tuberculosis pasada no tratada o tratamiento desconocido. Cuarenta y siete pacientes realizaron quimioprofilaxis junto con tratamiento biológico.

Entre los pacientes con diagnóstico de ILTB, tres no recibieron finalmente quimioprofilaxis. Los motivos fueron diversos: un paciente finalmente no continuó con tratamiento biológico ni inmunosupresor, en otro caso el resultado del mantoux 10mm se interpretó como vacunación y el último paciente suspendió el tratamiento profiláctico a los días de iniciarlo por disestesias.

El tiempo medio de quimioprofilaxis es de 8,5 meses DS 1,4 con un mínimo de 2 y un máximo de 9 meses. Dos pacientes no completaron la quimioprofilaxis por efectos secundarios toxicidad hepática y disestesias. En ninguno de los dos se observó reactivación de ILTB a pesar de continuar con el tratamiento biológico. Las características de la muestra se reflejan en la tabla 29.

El tiempo medio de seguimiento fue de 27,36 meses rango (10-96) y una DS 19,1 con un IC 95% (17,2– 40,52). El seguimiento total fue de 130,6 personas año. Durante el periodo en estudio ningún paciente diagnosticado de ILTB previamente presentó reactivación tuberculosa.

Efectos secundarios en probable relación con la quimioprofilaxis

Dieciséis pacientes de los 50 que realizaron la quimioprofilaxis (32%) presentaron alguna alteración analítica o efecto secundario. Aunque sólo 2 (4%) suspendieron la quimioprofilaxis por los efectos secundarios (hepatotoxicidad y disestesias).

Tabla 29. Características de los pacientes tratados con isoniacida

* Comorbilidades (hipertensión arteria, diabetes mellitus, insuficiencia renal)

Características	n=50
Genero	
Hombre	38 (76%)
Mujer	12(24%)
Edad (media \pmDT, años)	47,60 \pm 15,1
Factores relacionados con la enfermedad	
Duración de la posiasis(media \pm DT, años)	15.65 \pm 10
Escalas de Severidad (media y rango)	
PASI	17,01 (56,2-5,0)
BSA	27.14(6-90)
Artritis Psoriasica	8 (16%)
Tratamientos previos	
CSA	29 (58%)
MTX	17 (34%)
EFA	14 (28%)
Comorbilidades*	18 (36%)
Antecedentes de hepatopatía	2 (4%)
Tmto biológico concurrente al tratamiento con ISO	47 (94%)
Etanercep	26 (52%)
Adalimumab	10(20%)
Infliximab	9(18%)
Ustekinumab	2(4%)
Tratamiento concurrente con ISO(CSA, Mtx, EFA)	3(6%)
Factores de riesgo TB	
Radiografía de tórax sugestiva	7(14%)
Antecedente de contacto TB	8(16%)
Historia de TB pasada no tratada	6(12%)
ILTB	44 (88%)
Media de induración en mm PT or re-PT	15,23 \pm 6,8
Niveles de GOT y GGT	14 (28%)
Basales a < 3 veces valor normal (VN)	12 (24%)
Hepatotoxicidad media (3-5-veces VN)	1
Hepatotoxicidad severa (>5-veces VN)	1
Suspensión de Quimioprofilaxis	2(4%)
Por hepatotoxicidad	1
Reactivación tuberculosa	0

En doce pacientes, el aumento de transaminasas fue menor de 3 veces su valor normal, un paciente presentó toxicidad hepática leve con aumento de transaminasas 3 a 5 veces (2%) y un paciente hepatotoxicidad severa por un aumento superior a 5 veces el nivel GPT.

Además, dos pacientes presentaron otros efectos secundarios: en un paciente observamos edemas dolorosos en miembros inferiores que cesaron tras suspensión inicial de la isoniacida

y recidivaron pero con menor intensidad tras la reanudación del tratamiento para el cumplimiento del ciclo de quimioprofilaxis. Y en el otro paciente aparecieron a las pocas semanas disestesias por lo decidió abandonar la medicación y no reintroducirla nuevamente.

De los catorce pacientes con quimioprofilaxis, que tuvieron alteraciones hepáticas, dos tenían hepatopatía previa conocida. En los treinta y seis restantes, pacientes con quimioprofilaxis sin alteraciones hepáticas posteriores, ninguno tenía hepatopatía previa ($p=0.074$; prueba exacta de Fisher)

Alteraciones hepáticas a los 3 meses del inicio de tratamiento biológico en el total de la muestra

Se compararon las alteraciones analíticas a los 3 meses del inicio del tratamiento biológico en todos los pacientes de los que disponíamos datos ($n=169$), realizaran o no quimioprofilaxis.

El 85,3% de los pacientes (144) no presentaron alteraciones hepáticas tras tres meses en tratamiento biológico.

De los 25 pacientes con antecedentes conocidos de trastornos hepáticos (hepatopatía enólica, esteatosis hepática diagnosticada o hepatitis viral):

- Veintidós de los veinticinco pacientes (88%) con antecedentes de hepatopatía previa mostraron alteraciones enzimáticas: veinte (80%) alteración en los valores de GGT, quince (60%) en los valores de GOT y siete (28%) en los valores de GGT. Un paciente puede tener alteraciones en más de una enzima. Tres pacientes, además, mostraron alteraciones en los valores de FA o LDH.
- De los pacientes con alteraciones enzimáticas y hepatopatía previa (22), solo dos pacientes pertenecía al grupo de los tratados con isoniacida, el resto (20) se encontraba solamente en tratamiento con fármaco biológico. No se pudo realizar ningún test de significación estadística.

También se dividió la muestra en los siguientes grupos: pacientes que recibieron quimioprofilaxis frente a pacientes que no recibieron quimioprofilaxis, observándose que el 28% de los pacientes que realizaron quimioprofilaxis junto con el tratamiento biológico, presentan algún tipo de alteración hepática frente al 9,2 % de los pacientes que exclusivamente estaban en tratamiento biológico. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.002$; test chi-cuadrado). En concreto, en el grupo que recibe quimioprofilaxis, se observa un significativo porcentaje mayor de pacientes con alteración GGT ($p=0.002$; test chi-cuadrado) y con alteración GOT ($p=0.002$; prueba exacta de Fisher).

		No Isoniacida		Si Isoniacida		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Alteración hepática	Sin alteraciones hepáticas	108	90,8%	36	72,0%	144	85,2%
	Alteraciones enzimas hepáticas	8	6,7%	14	28,0%	22	13,0%
	Alteración GPT	8	6,7%	12	24,0%	20	11,8%
	Alteración GOT	5	4,2%	10	20,0%	15	8,9%
	Alteración GGT	5	4,2%	2	4,0%	7	4,1%
	Otros efectos secundarios	3	2,4%	0	0,0%	3	1,8%
Total		119	100,0%	50	100,0%	169	100,0%

Tabla 30 . Alteraciones hepáticas tras 3 meses de tratamiento biológico vs quimioprofilaxis

En cuanto al grado de hepatotoxicidad, se obtuvieron las siguientes categorías. Tabla 31

- Alteraciones de enzimas hepáticas leves (cualquier alteración enzimática menor < 3 veces su valor normal)
- Hepatotoxicidad moderada (alteraciones en la GPT/GOT entre 3 y 5 veces su valor)
- Hepatotoxicidad severa (valores de GPT/GOT superiores a 5 veces su valor).

	No Isoniacida		Sí Isoniacida		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Hepatopatía previa y alt enzimas	20	11.6%	2	1.4%	22	13,0%
Alt. de enzimas hepáticas leve	6	75,0%	12	85,7%	18	81,8%
Hepatotoxicidad por fármaco	0	0,0%	1	7,1%	1	4,5%
Hepatotoxicidad severa	2	25,0%	1	7,1%	3	13,6%
Total	8	100,0%	14	100,0%	22	100,0%

Tabla 31. Grado de toxicidad hepática . *No se puede realizar ningún test de significación estadística debido a que el 67% de las celdas tienen una frecuencia esperada inferior a 5.*

En el total de la muestra aparecieron tres casos de hepatotoxicidad severa. Dos mujeres con edades de 37 y 31 años y únicamente en tratamiento biológico con etanercept. Una de ellas sin antecedentes previos de hepatopatía y otra con esteatosis hepática, presentaron aumento progresivo de las enzimas hepáticas hasta alcanzar los valores de GGT >1000. Ambos casos fueron diagnosticados de hepatotoxicidad farmacológica, realizándose en uno de ellos confirmación histológica. A la retirada del fármaco biológico, se mejoraron los niveles enzimáticos. Por último, el tercer caso, un paciente varón de 21 años, sin antecedentes de hepatopatía previa, presentó un aumento progresivo de las enzimas hepáticas tras inicio de isoniacida y etanercept. Se suspendieron ambos fármacos y se normalizaron las enzimas hepáticas.

Influencia de la quimioprofilaxis en la respuesta clínica al tratamiento biológico

Para estudiar si la efectividad de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis, se veía alterada en función de si realizaron o no quimioprofilaxis con isoniacida, se analizó una muestra formada por 87 pacientes. De estos pacientes, 22 (25,3%) realizaron quimioprofilaxis con isoniacida y 65 (74,7%) no. Se excluyeron los pacientes que careciesen de la escala PASI y BSA al tercer mes de tratamiento.

Los pacientes con quimioprofilaxis iniciaron el tratamiento con isoniacida cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento biológico, por lo que la medida del segundo PASI se realizó al tercer mes de tratamiento biológico y al cuarto de isoniacida.

En el análisis global de la muestra no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la distribución en cuanto a la edad, sexo, peso, o tipo de psoriasis

PASI basal. La puntuación media en la escala PASI basal es de 24,6 puntos: 27,5 en los pacientes tratados con isoniacida y 23,6 en los pacientes no tratados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.274$; U de Mann-Whitney).

Tabla 31 PASI basal (0-72) según realizase quimioprofilaxis

	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P25	P75
No isoniácida	65	23,6	11,3	20,0	4,0	55,2	15,0	29,8
Isoniácida	22	27,5	13,0	27,7	10,5	56,2	14,8	38,4
Total	87	24,6	11,8	21,2	4,0	56,2	15,0	32,0

p=0.274

PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento biológico, la puntuación media en la escala PASI es de 2,8 puntos: 4 en los pacientes tratados con isoniácida y 2,4 en los pacientes no tratados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0.514; U de Mann-Whitney).

Tabla 32. PASI (0-72) a los tres meses según realizase quimioprofilaxis

	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P25	P75
No isoniácida	65	2,4	3,1	1,0	0,0	12,0	0,0	4,1
Isoniácida	22	4,0	5,9	1,3	0,0	18,5	0,0	4,5
Total	87	2,8	4,0	1,0	0,0	18,5	0,0	4,0

p=0.514

% de mejoría PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento biológico, el porcentaje de reducción medio en la escala PASI es del 89,2%: 85,9% en los pacientes tratados con isoniácida y 90,4% en los pacientes no tratados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (p=0.498; U de Mann-Whitney).

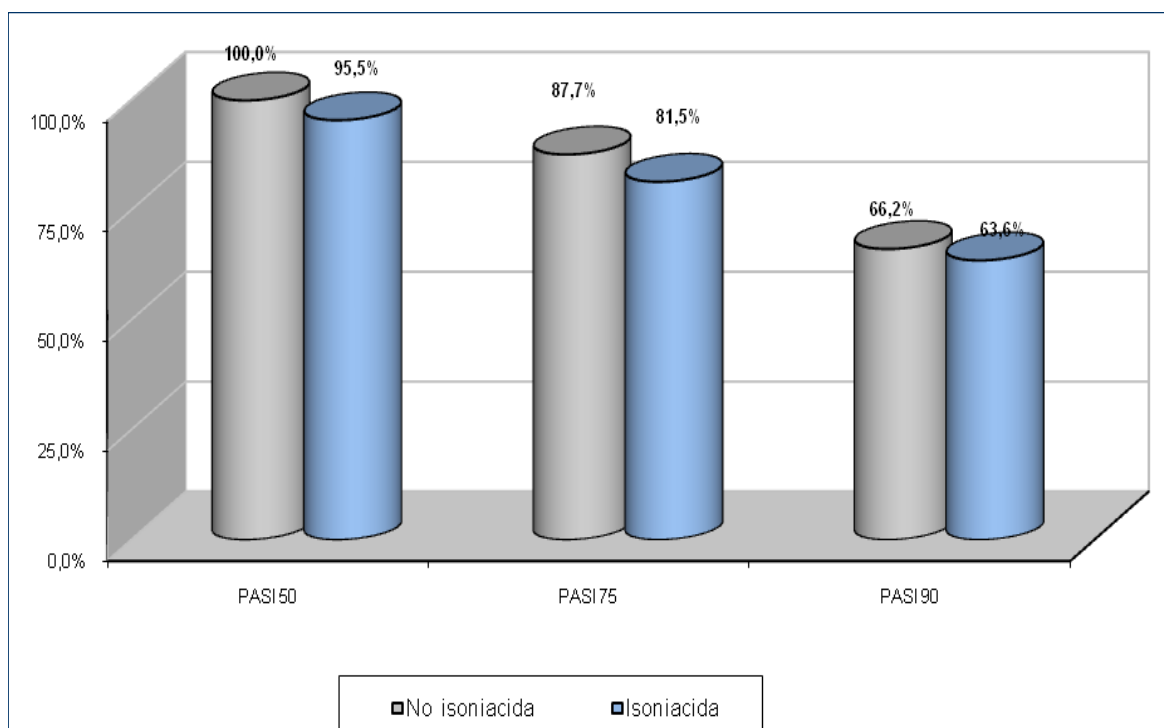
Tabla 33. % de mejoría PASI a los 3 meses

	N	Media	DT	Mediana	Mín.	Máx.	P25	P75
No isoniácida	65	90,4	11,2	93,8	52,4	100,0	83,5	100,0
Isoniácida	22	85,9	17,9	94,0	37,1	100,0	78,1	100,0
Total	87	89,2	13,2	94,0	37,1	100,0	81,1	100,0

p=0.498

En la figura 16 se muestran los porcentajes de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90) calculado para los 87 pacientes de la muestra independientemente del fármaco biológico utilizado.

Figura 16. % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90)



BSA basal. La puntuación media en la escala BSA basal es de 36,2 puntos (40,6 en los pacientes tratados con isoniacida y 34,6 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.414$; U de Mann-Whitney).

BSA a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento biológico, la puntuación media en la escala BSA es de 5,1 puntos (7,4 en los pacientes tratados con isoniacida y 4,3 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.424$; U de Mann-Whitney).

Se realizó un subanálisis para cada uno de los fármacos biológicos.

Etanercept

La muestra está formada por treinta y cinco pacientes con psoriasis en tratamiento con etanercept. De estos ocho (22,9%) realizaron quimioprofilaxis con isoniacida y veintisiete (77,1%) no.

No se encuentran diferencias significativas entre los grupos en la distribución en cuanto a la edad, peso, o tipo de psoriasis.

PASI basal. La puntuación media en la escala PASI basal es de 24,2 puntos (27,2 en los pacientes tratados con isoniacida y 23,3 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.428$; U de Mann-Whitney).

PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con etanercept, la puntuación media en la escala PASI es de 2,8 puntos (2,7 en los pacientes tratados con isoniacida y 2,9 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.714$; U de Mann-Whitney).

Mejoría del PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con etanercept, el porcentaje de reducción medio en la escala PASI es del 87,7% (88,4% en los pacientes tratados con isoniacida y 87,5% en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.923$; U de Mann-Whitney). En la figura 17 se muestran los % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90)

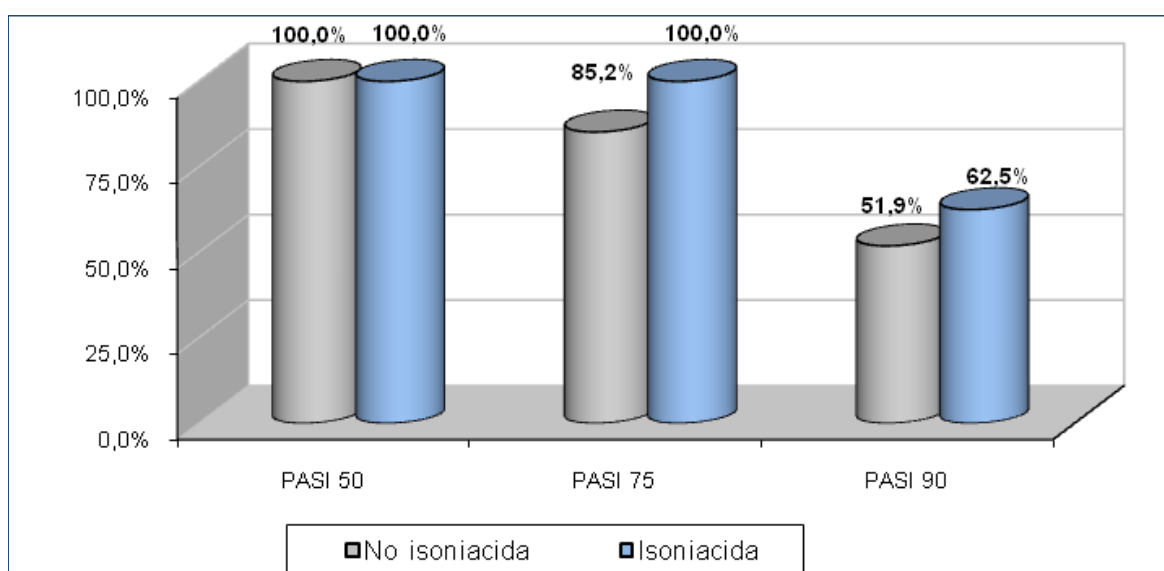


Figura 17. Tratamiento con Etanercept % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90) .

Dato calculado para 8 pacientes con isoniacida y etanercept y 27 con etanercept solo.

Adalimumab

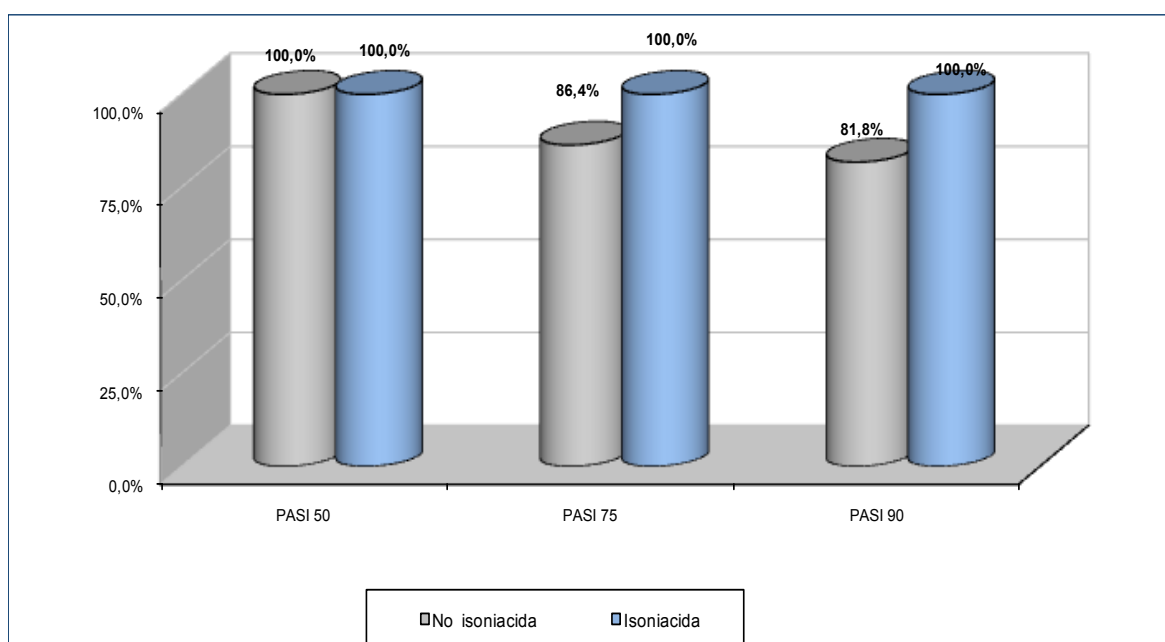
La muestra está formada por veintisiete pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab. De estos, cinco (18,5%) realizaron quimioprofilaxis con isoniacida y el resto (81,5%) no. No se pudo hacer test de significación estadística debido al reducido tamaño del grupo que no realizó quimioprofilaxis.

PASI basal. La puntuación media en la escala PASI basal es de 21,2 puntos (25,7 en los pacientes tratados con isoniacida y 20,2 en los pacientes no tratados).

PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con adalimumab, la puntuación media en la escala PASI es de 1,1 puntos (0 en los pacientes tratados con isoniacida y 1,4 en los pacientes no tratados).

Mejoría PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con adalimumab, el porcentaje de reducción medio en la escala PASI es del 94,8% (100% en los pacientes tratados con isoniacida y 93,6% en los pacientes no tratados). En el grafico... se muestran los % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90).

Figura 18. Tratamiento con Adalimumab % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90) .



Dato calculado para 8 pacientes con isoniacida y adalimumab y 22 con adalimumab solo.

Infliximab

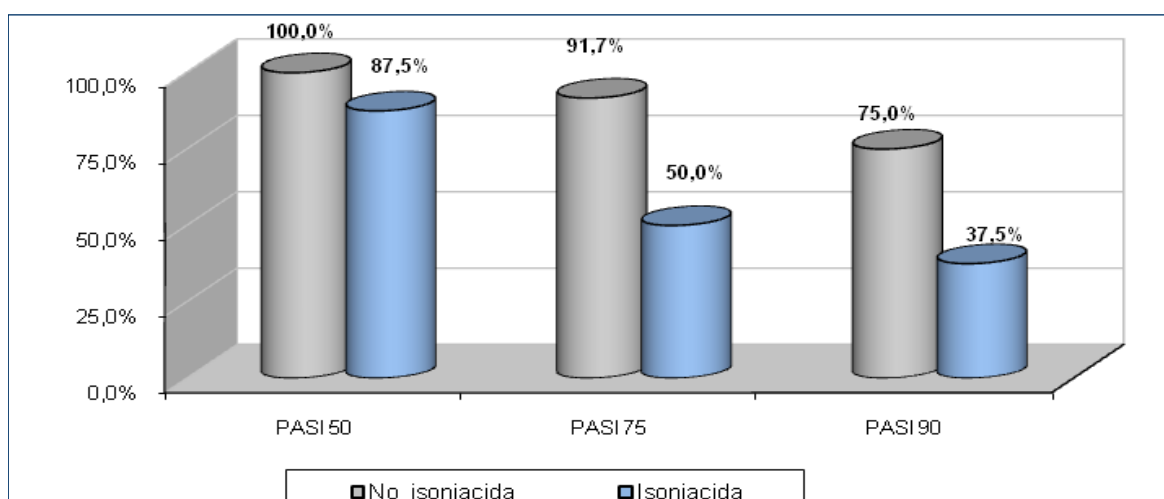
En el caso concreto del infliximab las mediciones de la escala de severidad se realizaron basales y a la semana 22 (antes de la 5ª infusión). La muestra está formada por veinte pacientes con psoriasis en tratamiento con infliximab. De estos, ocho realizaron quimioprofilaxis con isoniacida y doce (60%) no. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos en la distribución en cuanto a la edad, sexo, peso, o tipo de psoriasis.

PASI basal. La puntuación media en la escala PASI basal es de 29,5 puntos (30,8 en los pacientes tratados con isoniacida y 28,7 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.571$; U de Mann-Whitney).

PASI a los 3 meses. En el caso de Infliximab la medición del 2º PASI se realizó A los 3 meses de tratamiento con infliximab, la puntuación media en la escala PASI es de 4,9 puntos (8,3 en los pacientes tratados con isoniacida y 2,7 en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.208$; U de Mann-Whitney).

Mejoría del PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con infliximab, el porcentaje de reducción medio en la escala PASI es del 84,1% (73,8 % en los pacientes tratados con isoniacida y 91% en los pacientes no tratados). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.135$; U de Mann-Whitney).

Figura 19. Tratamiento con Infliximab % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90) .



Dato calculado para 8 pacientes con isoniacida e infliximab y 12 con infliximab solo.

Ustekinumab

La muestra está formada por cinco pacientes con psoriasis en tratamiento con ustekinumab. De estos, uno (20%) realizó quimioprofilaxis con isoniacida y el resto (80%) no.

Nota: No se puede realizar ningún test de significación estadística debido al reducido tamaño de la muestra

PASI basal. La puntuación media en la escala PASI basal es de 25,6 puntos, con un mínimo de 12 y un máximo de 49 puntos.

PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con ustekinumab, la puntuación media en la escala PASI es de 2,9 puntos, con un mínimo de 0 y un máximo de 11,3 puntos.

Mejoría PASI a los 3 meses. A los 3 meses de tratamiento con ustekinumab, el porcentaje de reducción medio en la escala PASI es del 90,8%, con un mínimo de 76,9% y un máximo del 100%.

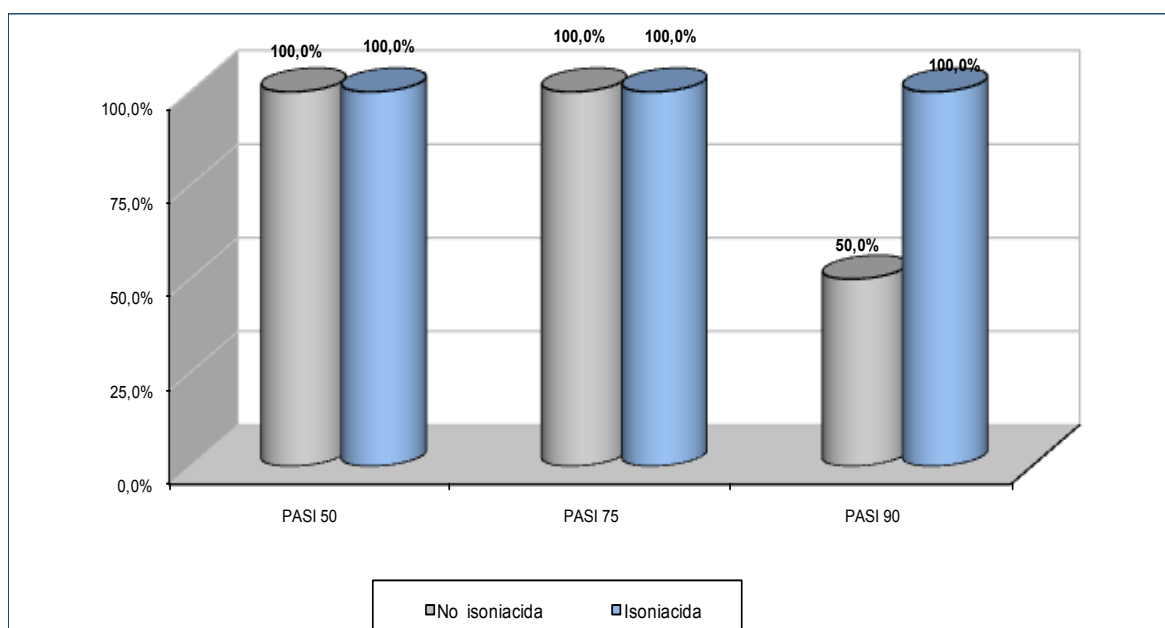


Figura 20. Tratamiento con ustekinumab % de mejoría del PASI a los 3 meses (PASI, 50, 75 y 90) .

Dato calculado para 1 paciente con isoniacida y ustekinumab y 4 con ustekinumab solo.

2.6 Estudio de reproductibilidad de la prueba tuberculina

En el subgrupo de análisis de los 116 pacientes, a los que nuevamente se les repitió el mantoux, el 88,1% mantiene el mismo resultado, se observa que el valor medio del test pasa de 4,43 mm en el estudio inicial sin fármaco biológico a 4,28 mm con fármaco biológico. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.459$; test de Wilcoxon). Tabla 34

Tabla 34. Comparación entre los resultados de la PT basales y tras fármaco biológico.

Realización PT	N	Media mm	DT	Mín.	Máx.	P25	P75
Primera PT	116	4,43	7,4	0	25	0,0	9,5
Segunda PT	116	4,28	7,1	0	25	0,0	8,8

A 39 pacientes que presentaron distintos valores a los inicialmente observados en la segunda PT (realizada durante tratamiento biológico), se les clasificó en diferentes categorías:

- Con respuesta incrementada. Doce pacientes (30,8%) Aquellos que siendo positivos PT ($\geq 5\text{mm}$) reproducen el mismo tamaño o superior.
- Conversores. Cinco pacientes (12,8%) Aquellos que siendo negativos pasan a positivos ($\geq 5\text{ mm}$).
- Reversores. Siete pacientes (17,9%) que siendo con anterioridad positivos (≥ 5) en el segundo mantoux negativizan ($< 5\text{mm}$).
- Con respuesta atenuada. Quince pacientes (38,5%) Aquellos que siendo positivos descienden la medida, pero quedándose positivos ($\geq 5\text{mm}$).

Con estas categorías se crearon dos grupos:

- Los presentaban una respuesta incrementada o fueron conversores, 17 pacientes (43,6%),
- Los que presentaron una respuesta atenuada o presentaron reversión, 22 pacientes (56,4%).

En la tabla 35 se recogen los diferentes parámetros estudiados en los diferentes grupos así como los resultados primer mantoux sin fármaco biológico frente a segundo mantoux con fármaco biológico.

Cotejando los resultados del primer y segundo test se observa que el valor medio del test pasa de 10,2 mm a 15,9 mm en los pacientes con respuesta incrementada más conversores. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.002$; test de Wilcoxon). En los pacientes con respuesta atenuada más reversores, el test pasa de 15,2 a 8,7 mm. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p<0.001$; test de Wilcoxon)

Tabla 35. Características de los pacientes con respuesta incrementada o conversores y de los pacientes con respuesta disminuida y reversores.

		Respuesta incrementada y conversores N=17	Respuesta disminuida y reversores N=22	p-valor
Sexo				
Varones		10	19	p=0.071
Mujeres		7	3	
Edad (años)		47,1±11	51,0±12,7	p=0.367
PASI*		17± 8,8	22±13,3	p=0.243
BSA		16±7,9	22±24,3	p=0.510
Artritis psoriásica		17,6%	13,6%	
Factores de riesgo ILTB				
Enfermedad TB		5,9%	9,1%	NS
Alteraciones RX		11,8%	9,1%	p=1.000
Fármaco biológico durante el 2º PT	Etanercept	(9) 52.9%	(8)36,4%	NS
	Adalimumab	(4) 23.5%	(8)36,4%	
	Infliximab	(0)	(5) 22,7%	
	Ustekinumab	(4)23.5%	(1) 4,5%	
Inmunosupresores durante el 2º PT		5,9%	27,3%	p=0.113
Tiempo entre PT (meses)		17±16,3	22±18,1	p=0.181
Valores medios PT				
1º basal		10,2±8	15,2±5,4	p<0.001
2º con biológico		15,9±5,7	8,7±6,5	p<0.001
Media de la variación de PT		Incremento medio de 6mm	Descenso medio 5,5mm	

El tiempo transcurrido entre el primer y el segundo mantoux no difiere significativamente entre los grupos ($p=0.181$; U de Mann-Whitney). Aunque si se observa una mayor latencia (mediana de 34 frente 24) en el grupo en el que existe una respuesta atenuada o reversores.

Además del tratamiento biológico, los pacientes estaban expuestos a otros factores inmunosupresores (fármacos inmunosupresores y o enfermedades). Concretamente, estaban expuestos el 5,9% de los pacientes con respuesta incrementada o conversores y el 27,3% de los

pacientes con respuesta atenuada o reversores. Entre los factores inmunosupresores destacan fundamentalmente ‘enfermedades’. A pesar de existir diferencias, estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.113$; test chi-cuadrado).

Cualitativamente, en ninguno de los grupos se observa un cambio entre el resultado final del primer TST y el segundo mantoux para ninguna de las categorías, excepto en el caso de los pacientes con respuesta incrementada más conversores en los que se produce un incremento significativo en la categoría > 15 mm test de cambio de McNemar $p=0,002$. Tabla 35.

Descripción de los cambios:

0 mm: De los 3 pacientes con 0 mm en el primer TST, 1 (33,3%) positiviza a 5-9 mm, 1 (33,3%) positiviza a 10-15 mm y 1 (33,3%) positiviza a ≥ 15 mm.

1-4 mm: De los 2 pacientes con 1-4 mm en el primer TST, 1 (50%) positiviza a 10-15 mm y 1 (50%) positiviza a ≥ 15 mm.

5-9 mm: De los 5 pacientes con 5-9 mm en el primer TST, 1 (20%) mantiene la medición en el segundo mantoux; 2 (40%) negativiza a 0 mm, 1 (20%) pasa a 10-15 mm y 1 (20%) pasan a ≥ 15 mm.

10-15 mm: De los 14 pacientes con 10-15 mm en el primer TST, 5 (37,5%) mantienen la medición en el segundo mantoux; 2 (14,3%) negativizan a 0 mm; 3 (21,4%) negativizan a 1-4 mm, 3 (21,4%) pasan a 5-9 mm. y 1(7,1%) pasa a ≥ 15 mm.

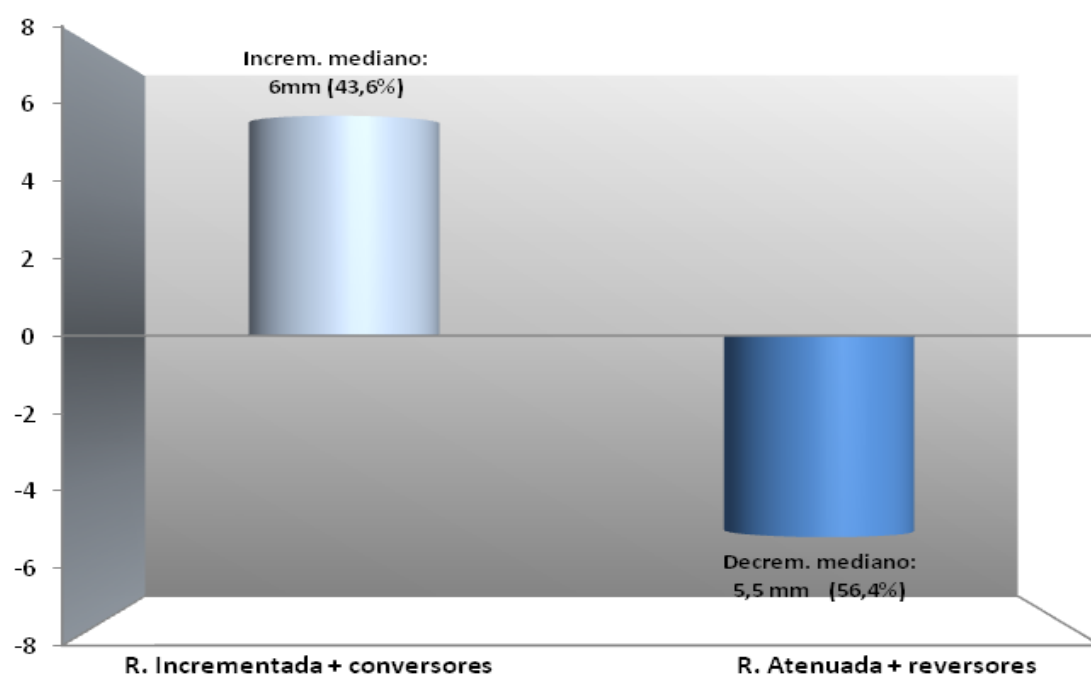
≥ 15 mm: De los 15 pacientes con ≥ 15 mm en el primer TST, 8 (53,3%) mantienen la medición en el segundo mantoux; 2 (13,3%) pasan a 5-9 mm y 5 (33,3%) pasan a 10-15 mm. Destacando que no negativiza ningún paciente que alcanzó los 15 mm en el 1º mantoux.

Cuatro pacientes todos ellos con mantoux inicial > 15 mm realizaron un 2º mantoux habiendo cesado medicación biológica. Todos ellos mantuvieron la misma medida y solo uno modificó el resultado presentando un incremento de 6 mm. No incluidos en el estudio por no encontrarse bajo medicación biológica durante la realización del 2º mantoux.

Tabla 36. Comparación de PT inicial y segunda PT bajo tratamiento biológico.

	Respuesta Incrementada + Conversores					Respuesta Atenuada + Reversores				
	Primer PT		Segunda PT		p-valor	Primer PT		Segunda PT		p-valor
0 mm	3	(17,6%)	0	(0,0%)	0.250	0	(0,0%)	4	(18,2%)	0.125
1 – 4 mm	2	(11,8%)	0	(0,0%)	0.500	0	(0,0%)	3	(13,6%)	0.250
5 – 9 mm	3	(17,6%)	2	(11,8%)	1.000	2	(9,1%)	5	(22,7%)	0.453
10-15 mm	4	(23,5%)	6	(35,3%)	0.625	10	(45,5%)	7	(31,8%)	0.581
> 15 mm	5	(29,4%)	9	(52,9%)	0.002*	10	(45,5%)	3	(13,6%)	1.000
Total	17	(100%)	17	(100%)		22	(100%)	22	(100%)	

Figura 21. Media de incremento y media de disminución en mm de la PT tras la realización de la PT durante el tratamiento biológico.



En cuanto al porcentaje de pacientes que en el segundo mantoux mantiene la medida o la incrementa y la mediana de este dato frente al porcentaje de pacientes que desciende la respuesta o revierte con su mediana correspondiente se muestra en la figura 21

Estudiando la variable tipo de fármaco biológico utilizado durante el 2º mantoux no se pudo realizar ningún test de significación estadística, pero describimos que de los cinco pacientes que

VI. RESULTADOS

encontraban en tratamiento con infliximab los cinco presentaron o una menor respuesta o reversión. Y sólo un paciente de los cinco que se encontraba en tratamiento con ustekinumab presentó atenuación de la respuesta en 4 mm, sin llegar a la negativización.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los pacientes que habían hecho quimioprofilaxis. Ni tampoco en cuanto a los pacientes que necesitaron un booster para positivizar el primer mantoux en el primer cribado.

Para analizar la reproducibilidad de la prueba tuberculina se utilizó el coeficiente de correlación interclase mediante el estudio de replicación simple (ANOVA).

Excluyendo del análisis las PT que en las dos mediciones el resultado fue negativo se obtiene un cociente de correlación interclase 0,71%. (IC95%0.39-0.86). Tabla 37. Si incluimos los pacientes que obtuvieron en las dos PT resultados negativos obtenemos un coeficiente de correlación interclase superior 0,93 % IC 95% 0,90-0,95).

Se considera que un carácter que presenta un valor de CCI mayor de 0,70 puede considerarse como repetible aunque para poder tomar ese carácter como verdaderamente fiable deberíamos obtener repetibilidades mayores de 0,90

Coeficiente de correlación intraclase							
	Correlación intraclase	Intervalo de confianza 95%		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig.
Medidas individuales	,555	,248	,762	3,499	28	29	,001
Medidas promedio	,714	,397	,865	3,499	28	29	,001

La representación gráfica de la concordancia entre ambas medidas se expone en figura 22 mediante el gráfico de Bland y Altman

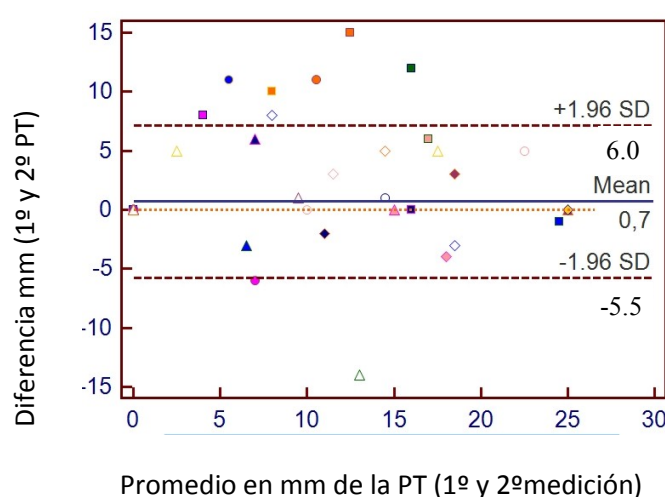


Figura 22 .Concordancia entre la PT con y sin fármaco biológico
N= 116
Media 0.7
SD(derivación estándar 3.28
Límite inferior = -5.5
Límite superior = 6

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

1. TASAS DE TUBERCULOSIS Y DE INFECCIÓN LATENTE EN EL PACIENTE CON PSORIASIS EN TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Tasas de enfermedad tuberculosa

En primer lugar analizaremos los datos obtenidos del registro de tratamiento biológicos en psoriasis BIOBADADERM (población A).

Cuatro pacientes del total de la muestra (1425 pacientes) desarrollaron enfermedad tuberculosa. Todos ellos pertenecían a la cohorte de expuestos.

Por lo tanto, la tasa de enfermedad tuberculosa hallada en pacientes con psoriasis moderada-severa recogidos en la base de datos BIOBADADERM fue de 107×100.000 personas-año (p-a)(IC 95% 40.4-286.7). Para la cohorte de biológico el tiempo total de riesgo de exposición fue de 2.745 p-a , con una tasa de enfermedad tuberculosa de 145×100.000 p-a (IC 95% 54-389). Hasta la finalización de la recogida de datos no se encontró ningún caso de enfermedad tuberculosa en el grupo control cuyo tiempo de seguimiento fue de 975 p-a.

Es importante precisar que, aunque no hemos detectado un riesgo relativo significativamente diferente de enfermedad tuberculosa entre ambos grupos, todos los casos de tuberculosis activas ocurrieron en el grupo de expuestos.

La escasa potencia estadística viene generada por la baja incidencia de casos de la serie estudiada y los diferentes tiempos de seguimiento. Probablemente esta cuestión quedará dilucidada con los resultados que genere el proyecto PSONET (red de contacto europea promovido por la Agencia Europea del medicamento) que integra los registros más importantes de acontecimientos adversos en pacientes con psoriasis y fármacos biológicos de diferentes países, entre otros: Italia, Gran Bretaña, Suecia, Israel, Alemania, Holanda, España.(196)(197)

Sólo entonces podemos afirmar que no solo los pacientes reumatológicos o digestivos presentan un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa durante el tratamiento con este tipo de fármacos,

sino que también los pacientes con psoriasis expuestos a fármacos biológicos presentan un riesgo aumentado de enfermedad tuberculosa.

En este punto hemos de señalar que el conocimiento de la prevalencia de la infección latente tuberculosa previo inicio al tratamiento sistémico puede haber originado un sesgo de selección por parte del especialista, hecho que no podemos constatar ya que no disponemos de los datos de ILTB en la cohorte de no expuestos.

Hasta la fecha sólo dos registros han publicado datos globales en un primer informe.(198),(197) detectando únicamente un solo caso de tuberculosis entre la cohorte de expuestos.

En cuanto a la incidencia de infecciones e infestaciones en los pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos, metaanálisis recientes describen que es superior a la observada en los controles (199), hecho que corrobora el primer informe de Biobadaderm (198), aunque destacamos que el riesgo descrito es pequeño y de infecciones leves.

Actualmente, los datos disponibles referentes a la incidencia de enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis se encuentran limitados (pequeños tamaños muestrales $n < 150$, estudios carentes de grupo control).(192),(194) características dificultan que sean equiparables a los nuestros.

La información obtenida en el presente estudio es comparable a los datos recogidos en la cohorte de BIOBADASER (2002-2006) que presentaban una tasa de incidencia tuberculosa en enfermos reumatoideos bajo tratamiento anti-TNF α similares, 172 por 100.000 pacientes año de tratamiento IC(103-285). Datos afines a los descritos podemos encontrarlos también en estudios más recientes obtenidos en las bases de datos de distintas sociedades reumatológicas europeas (Francia 112,7 por 100.000 p/a, Inglaterra(200) 136 por 100.000 p/a).

Al igual que en nuestra muestra, la Sociedad Británica de Reumatología registró 40 casos de TB en la cohorte tratada con anti-TNF (10.712 pacientes), mientras que en la cohorte de pacientes tratados con inmunosupresores tradicionales (3.232) no se registró ningún caso después de una media de 3 años de seguimiento.(200)

En nuestro estudio, tres de los cuatro casos que desarrollaron tuberculosis activa presentaron cuadros extrapulmonares. Estos datos se asemejan a los encontrados en pacientes reumatológicos tratados con anti TNF α , y que quedaron reflejados en el trabajo de Keane y col;

en esta publicación describieron que de los 127 pacientes con tuberculosis, 40 correspondían a TB extrapulmonar, (17 casos de enfermedad diseminada, 11 de TB linfática, 4 de enfermedad peritoneal, 2 de enfermedad pleural y otros 6 pacientes con compromiso orgánico diferente).

Comparándolo con la población general española, el Centro Nacional de Epidemiología registró en el año 2009 una incidencia de 16,96 casos de tuberculosis por 100.000 habitantes.(201) Si nos atenemos a estos datos se deduce que los pacientes con psoriasis expuesto a biológicos presentan actualmente un riesgo ocho veces superior al resto de la población general española. Sin embargo, estas cifras deben considerarse con reservas, ya que también incluyen otros rangos de edad poblacionales donde la incidencia es menor y además a pesar de que la TB es una enfermedad de declaración obligatoria, se estima que al menos una tercera parte de los casos no se notifican.

Los casos de tuberculosis observados en estudios postcomercialización en pacientes con psoriasis son pocos, y la mayoría de las notificaciones proceden de publicaciones de casos aislados. La mayoría de estos y sus características están descritas en la tabla 37.

Aunque su número no refleja la incidencia real, sí describe un hecho observado en nuestro estudio: la mayoría de los casos estuvieron relacionados con el uso de anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab), pocos asociados a etanercept y ninguno a ustekinumab.

En nuestra muestra todos los pacientes se encontraban en tratamiento con anticuerpos monoclonales a pesar de no ser el tratamiento mayoritario (tasas de riesgo de exposición a fármacos ET 1036 p/a ADA 719 p/a, INF 328 p/a). Además el tiempo medio de aparición de la enfermedad observado tras inicio de la terapia biológica fue de 22 semanas para los casos tratados con infliximab y 68 semanas para los tratados con adalimumab. Aunque hemos de señalar que únicamente dos de ellos podrían corresponder a reactivaciones de ILTB (una por la realización de una quimioprofilaxis errática e insuficiente y otro por carecer de quimioprofilaxis aun siendo diagnosticado de ILTB).

Los otros dos casos podrían corresponder con primoinfecciones, no pudiendo descartar que fueran reactivaciones por presentar un falso negativo en la técnica diagnóstica.

El único caso de recidiva tuberculosa ocurrió a los 8 meses de haber finalizado tratamiento con ustekinumab, y 24 meses después del primer episodio de diseminación ganglionar tuberculosa asociado a infliximab. No se registró ningún episodio de tuberculosis con etanercept.

Tabla 37. Casos de tuberculosis en pacientes con psoriasis relacionados con fármacos biológicos.

Casos	sexo	Edad	Fármaco	ILTB	Profilaxis	Tipo tuberculosis	Tiempo*	Causa
Huo R 2010(202)	varón	49	ET	ILTB-	NR	Pulmonar+Pleural	11ms	PI
Laffitte 2009(188)	varón	-	ADA	ILTB +	RP 4 ms	Miliar	7ms	REA
PermuterA 2008(193)	varón	31	INF	ILTB-	NR	Miliar/meningitis	9ms	PI
	varón	54	ET+CSA	ILTB ¹	NR	Pulmonar	-	PI
	varón	65	INF	ILTB+	ISO ²	Miliar	6ms	REA
Menter A(203)**	-	-	INF	ILTB-	NR	Miliar	2 ms	
	-	-	INF	ILTB-	NR	Miliar	>2ms	
Papp. K***(204)	varón	36	ADA	ILTB-	NR	-	>24 ms	PI
Fortaleza G 2009(205)	varón	43	INF+MTX	ILTB-	NR	Esplénica	3 ms	PI vs REA
Chiu HY 2011(194)	varón	-	ADA	ILTB+	NR ³	Pulmonar	16ms	REA
Kitamura 2009(206)	mujer	47	Eta +Efa	ILTB +	NR ⁴	Miliar	48ms	REA vs REI
Raval A (207)	6 casos	media 65 años	INF	-	-	-	10 meses media	-
Sánchez AI 2010(192)**	mujer	28	INF	ILTB-	NR	Ganglionar	6 ms	PI
Sanchez Regana(208)	-	-	INF	-	-	Pulmonar	-	
Gori A 2010(209)	varón	37	INF	ILTB-	NR	Pulmonar y Ganglionar	4 ms	REA

NR: no realizado, ISO: isoniácida, RP: rifampicina; REA: reactivación; PI: primoinfección;
-: dato no reflejado; ET: etanercept; ADA: adalimumab; INF: infliximab; MTX metotrexato

1. Cribado inicial realizado con ciclosporina. 2. Quimioprofilaxis realizada sólo durante 6 meses y de forma errática 3. Diagnosticado mediante IGRA+ con PT y RePT negativo. Suspendida quimioprofilaxis por hepatotoxicidad.

*Tiempo en meses desde que se inicia el fármaco biológico y debuta la enfermedad tuberculosa.

**Recogidos del ensayo EXPRESS II (eficacia y seguridad de Infliximab en monoterapia).

***Recogidos del ensayo OLE e incluidos en el ensayo REVEAL (eficacia en re-tratamiento ADA)

En relación al riesgo de reactivación de la infección tuberculosa latente según el fármaco empleado, modelos animales confirman que es mayor con anticuerpos monoclonales que con etanercept; sin embargo, el riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa, tras un contacto, sería el mismo para los dos tipos de fármacos (anticuerpos monoclonales y etanercept).(210) Actualmente estos datos parecen reflejarse en la práctica diaria.

Keane y col. y Wallis y col fueron los primeros en analizar en profundidad los casos de tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas después del tratamiento con infliximab y etanercept, registrados por la FDA desde el inicio de su utilización en 1998 hasta septiembre de 2002. Tras más de 233.000 pacientes tratados con infliximab y más de 110.000 pacientes tratados con etanercept, se registraron las siguientes tasas de infecciones granulomatosas: 239 /100.00 pacientes para infliximab y 74 /100.000 pacientes para etanercept. Keane y col. detectaron 70 casos de tuberculosis con infliximab hasta el 2001. Wallis y col. 374 casos, la mayoría producidos tras el tercer ciclo de tratamiento, con un intervalo entre la aplicación de la primera dosis y el diagnóstico de doce semanas. No obstante, con el etanercept el tiempo medio para la aparición de los acontecimientos adversos fue más prolongado. (40 días para infliximab frente a 236 días para etanercept). Así inicialmente se observó que la aparición del cuadro clínico era más temprana con infliximab (16,2 semanas) que con adalimumab (32 semanas) etanercept (59,6 semanas).(47)(48)

Estudios posteriores, en los que se realizó despistaje para ILTB, han corregido estos datos describiendo un tiempo medio de aparición entra la clínica infecciosa y el inicio de tratamiento para infliximab 20 semanas y más prolongados para, ETA 52 sem y ADA 72 sem.(200)

En el caso del etanercept, estimaciones realizadas con modelos matemáticos parecen indicar que aquellos que presentan tuberculosis de forma concomitante al tratamiento en un 50% se relacionan con progresión a la enfermedad tras un contacto reciente y el otro 50% a una reactivación de ILTB. En cambio aquellos que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales anti TNF- α , los casos de tuberculosis son en su mayoría secundarios a una reactivación de ILTB (211). Estos datos también se apoyan en que el 43% de los casos de tuberculosis relacionados con infliximab se presentan en los primeros 90 días, mientras que sólo el 10% de los asociados con etanercept ocurren en ese periodo.

Hasta hace pocos años que el riesgo de desarrollo de tuberculosis ha sido más frecuente con infliximab (riesgo relativo 5,2) y adalimumab (3,1 RR)(47) comparados con etanercept (2,5 RR). (48) Incluso Wajdula y col(212) concluyen que pacientes que reciben etanercept no presentan una incidencia de tuberculosis mayor en comparación con la población general.

Estos datos, que han sido extraídos de diferentes registros nacionales así como de los notificados a las agencias del medicamento nacionales, se han modificado en los últimos años de manera que persiste un mayor riesgo para los anticuerpos monoclonales, pero destaca un aumento de riesgo de tuberculosis para los pacientes tratados con adalimumab.

Así Dixon y Col, en la base de datos del registro de la sociedad de reumatología británica British Society for Rheumatology Biologics Register BSRBR (200), observaron que los pacientes tratados con adalimumab muestran un riesgo mayor, (rr 4,2) que los tratados con infliximab (rr 3,1) comparado el riesgo con etanercept (rr 1). Al igual que los datos del registro prospectivo francés RATIO, donde el registro de tuberculosis es mayor para adalimumab odds ratio 17,1 (IC 95%: 3,6-80,6), seguido por el infliximab 13,3 IC95% 2,6-69) al compararlo con el etanercept.(44)

Cuando se intenta analizar el incremento de la susceptibilidad a la infección, mediada por los fármacos biológicos, y las diferencias en incidencia con uno u otro agente reflejadas en la literatura, surgen determinados factores a tener en cuenta:

- El principal factor se basa en parte de estas diferencias se deben a distintos target de inducción de muerte celular, a diferentes modos de señalización a nivel del receptor del TNF alfa y a distintas formas de inhibición del TNF alfa y biodisponibilidad. El infliximab y el adalimumab son anticuerpos monoclonales que se unen de manera rápida e irreversible, tanto al TNF alfa soluble como a la forma asociada a membranas y bloquean de este modo sus efectos proinflamatorios. También parecen mediar la lisis de células productoras de TNF alfa y son capaces de suprimir la maduración de los fagosomas macrófagos.
- Asimismo inhiben la producción de INF γ . Sin embargo, el etanercept forma complejos inestables con el TNF alfa y se une a la forma trimérica del receptor soluble y la bloquea de manera reversible, persistiendo un alto porcentaje de TNF transmembrana

transmembrana y parte del TNF soluble. A parte se ha observado que no es capaz de producir lisis celular mediada por el complemento

- Otro factor a destacar es el de los datos epidemiológicos: el infliximab se ha utilizado en pacientes que presentaban inicialmente por su propia patología, o por el tratamiento de ésta, una mayor inmunosupresión (enf de Crohn o AR), además por ser el primer fármaco biológico que se utilizó en un mayor número de pacientes y durante más tiempo, sin que existiera ninguna recomendación sobre el cribado de tuberculosis. También se añade a lo expuesto que el etanercept fue inicialmente en un 90% comercializado en Estados Unidos, donde las tasas de tuberculosis en la población general son de tres a cinco veces inferiores a las tasas de otros países europeos. Por lo tanto, era de esperar que en países con mayores tasas de tuberculosis y con un uso expandido de infliximab presentaran una mayor incidencia de casos asociados a los anticuerpos monoclonales.

Por todo ello se puede deducir, que las tasas reflejadas en tiempos anteriores han cambiado desde la puesta en marcha de pruebas de cribado y por las correspondientes medidas preventivas. A esto hemos de añadir que en los últimos tiempos se ha incrementado el uso de etanercept y ustekinumab (con menor riesgo de reactivación) en detrimento de infliximab, lo que podría explicar en parte la reducción de la incidencia global de tuberculosis.

Caso aparte es el tratamiento con ustekinumab, del que hasta el momento no se han descrito episodios de reactivación tuberculosa, aunque sí se recomienda la realización de despistaje de ILTB y quimioprofilaxis.

En nuestra serie describimos el caso concreto de una paciente que presentó dos episodios de enfermedad tuberculosa activa, el segundo lo desarrolló tras el tratamiento con ustekinumab. Hasta la fecha no hemos encontrado en la literatura publicada, ni en estudios pre o postcomercialización, ningún caso de tuberculosis activa asociada al uso de anti-p40.(213) (214)

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas IL-12 e IL-23, e impide que se unan al receptor IL-12Rb1 expresado en la superficie de los linfocitos T CD4⁺ y los linfocitos

natural killer. Con esto se evita su diferenciación a células efectoras Th1 y a Th17p responsables, en parte, de la secreción de TNF- α , IL-17, IL-2. Este bloqueo actúa de una forma más selectiva, y genera una menor interferencia en la actividad del TNF- α , que el resto de los fármacos biológicos empleados en la psoriasis. Este hecho puede ser una de las causas responsables de que el riesgo de tuberculosis asociado al uso de ustekinumab sea menor, confirmándose por el momento con los datos clínicos que disponemos.

No obstante, puede que no esté exento del riesgo ya que para el control de las infecciones intracelulares se precisa de un mecanismo inmunológico complejo donde intervienen múltiples citocinas.

No debemos olvidar que el control inmunológico de la infección por M. tuberculosis está basado en una respuesta Th1. Estudios in vitro han demostrado que la IL-12 y la IL-23 ocupan un papel específico en el inicio, expansión y desarrollo de la respuesta TH1 inicial contra la tuberculosis. En mayor medida la IL-12 y en concreto la unión IL-12-p40 genera y promueve la respuesta, facilitando la migración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos(215), mientras que la IL-23-p40 protege y mantiene la supervivencia de la respuesta, induciendo la proliferación y diferenciación TH1.(216)(25)

La importancia de IL-12, en el control de la infección por M. tuberculosis se puede observar en el ratón deficiente del gen-IL-12p40. Cuando estos ratones se infectan, muestran una carga bacteriana importante y una disminución del tiempo de supervivencia en relación con los ratones del grupo control, en parte por una reducción en la producción de INF γ .

La susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (MSMD) es un síndrome poco frecuente, caracterizado por la predisposición a infecciones causadas por micobacterias ambientales, enterobacterias como la salmonella o levaduras como la cándida. El déficit del receptor de interleucina-12 β 1 (IL-12R β 1) es la causa genética más frecuente de MSMD.(217) Este tipo de pacientes pueden presentar una diseminación sistémica tras vacunación de BCG, incluso cuadros tórpidos de tuberculosis. (218)

Recientemente se ha descrito que la IL-17 induce la respuesta inflamatoria mediada por los neutrófilos y es mediadora en la producción del INF gamma, favoreciendo la inducción correcta de la respuesta Th1. Estudios con cepas de ratones modificados genéticamente deficientes en

IL-17 se demostrado que produce menos INF gamma tras la infección con micobacterias, y que también altera la formación de los granulomas.(219)

En el caso que nos ocupa, interpretamos que el segundo episodio de tuberculosis constituye una recaída del primero, debido en gran parte a que la paciente realizó de manera incompleta el primer tratamiento antituberculoso. Estas recaídas ocurren hasta en un 5% de la población sana en los dos primeros años. (8)

Actualmente, la principal causa de las recaídas la constituyen la pobre adherencia al tratamiento y la aparición de cepas multirresistentes. (220) Se ha descrito una tasa de recurrencia del 3.3% (95%IC 2.8-3.9) en pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.(221) (222) Las recaídas son más frecuentes en los dos primeros años tras la finalización del primer tratamiento y en las formas ganglionares.

Pero tampoco debemos olvidar que hay datos que señalan que los pacientes inmunocompetentes que han presentado una recaída tuberculosa presentan una menor secreción de TNF- α IL-10 e IL-12 tras la estimulación con antígenos micobacterianos, comparado con aquellos con una tuberculosis de reciente adquisición o pacientes sanos, y que sugieren que la IL-12 posee un papel principal en la patogenia de la tuberculosis recurrente.(223)

Por esto no podemos descartar que la integridad del sistema inmune no se hubiera visto afectada por acción del fármaco anti-p40 sobre el control de la respuesta inmunitaria T1, lo que habría podido facilitar la recurrencia, pero debemos añadir que el tiempo de latencia entre la finalización del primer ciclo de ustekinumab y el segundo cuadro infeccioso sobrepasa más de ocho meses (superior a dos semividas medias y tres meses). Asimismo, apoyados en la seguridad avalada por los datos clínicos disponibles, la paciente reinició el tratamiento biológico con excelente evolución del cuadro cutáneo e infeccioso.

Tasa de tuberculosis encontrada en la población B

Hemos de recordar que una proporción de estos pacientes fueron incluidos en el registro de BIOBADADERM. El único caso de tuberculosis registrado en esta muestra también fue registrado en la base de datos general y fue la paciente con dos episodios de tuberculosis anteriormente descrita. Por lo tanto, el único caso de tuberculosis desarrollado durante el estudio supone un 82,85 por 100.000 pacientes-año.

En el año 2008 la tasa de incidencia de TB en la Comunidad de Madrid fue de 17,9 por 100.000 habitantes-año. Más específicamente el distrito de Salamanca del Área sanitaria 2-Centro-Norte al que pertenece la muestra poblacional a estudio (Hospital Universitario de la Princesa), la tasa fue del 8,9 por 100.000 habitantes.(224) Si utilizamos estos datos se deduce que los pacientes con psoriasis expuesto a biológico presentan un riesgo nueve veces superior comparándolos con la población madrileña de donde proceden.

Tratamiento de tuberculosis activa en pacientes en tratamiento biológico

Hasta el momento las guías clínicas y las fichas técnicas sugieren la suspensión de la medicación biológica tras el diagnóstico de enfermedad tuberculosa y realización del tratamiento anti tuberculoso según las pautas habituales. El momento óptimo para reiniciar el tratamiento biológico en caso de la tuberculosis activa no está determinado. Pero en general, se debe esperar a la finalización completa del tratamiento antituberculoso o, como mínimo, a que se instaure el tratamiento específico, a que se conozcan los test de susceptibilidad y se constate una mejoría clínica evidente. (161)

En los 5 episodios de enfermedad tuberculosa acontecidos en la población A, en 3 ocasiones, y debido a la severidad del cuadro cutáneo, se reintrodujo el fármaco biológico antes de la finalización del tratamiento antituberculoso (media 2,6 meses rango 2-4), (etanercept, adalimumab y ustekinumab). Ninguno de ellos tras una media de casi ocho meses de seguimiento (rango 16-5) ha presentado signos de recaída.

Solo una paciente desarrolló una recidiva tuberculosa tras un primoinfección anterior. El episodio ocurrió probablemente tras realización incompleta del tratamiento antituberculoso del episodio inicial, como ya se ha dicho anteriormente.

Hemos de señalar que tras la suspensión inicial del fármaco biológico, ningún paciente presentó una reagudización de la clínica infecciosa.

Aslanidis y col. describieron 3 pacientes que reiniciaron tratamiento con anticuerpos monoclonales tras un episodio de tuberculosis activa durante el tratamiento. Todos suspendieron el fármaco biológico y realizaron tratamiento antituberculoso, reiniciando el anti-TNF tras una media de 14 meses. Ninguno de los pacientes desarrolló una recaída infecciosa.(225)

Algunos autores sugieren que tras desarrollar una tuberculosis, si se precisa reiniciar tratamiento, éste se realice con etanercept, debido al bloqueo reversible sobre el anti-TNF.(226)

Se han descrito casos en los que tras la interrupción del anti TNF presentan un empeoramiento paradójico de la tuberculosis (síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria) (227), (228),(229) similares a los observados en los pacientes coinfectados por TB y el HIV tratado.

El síndrome lo causa la restauración del sistema inmune celular, apareciendo fenómenos inflamatorios e instauración de granulomas. Por el momento no existe evidencia si ante una tuberculosis diseminada se ha de bajar dosis, suspender el tratamiento o reiniciarlo después de instaurado el tratamiento antituberculoso. En este sentido Wallis y col(230), en un estudio que incluía pacientes HIV con tuberculosis, sugiere que el tratamiento concomitante con etanercept con inmunoterapia es seguro e incluso beneficioso y minimiza el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Los beneficios y los riesgos del tratamiento con anti TNF durante la tuberculosis activa podrían depender de las diferencias farmacodinámicas entre el etanercept y los anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab), pero aún no se han establecido recomendaciones basada en estudios clínicos.

Para el tratamiento de los síntomas de reconstitución inmune, el uso de prednisona puede resultar efectivo, aunque no se sabe con exactitud cuál debe ser la dosis y la duración adecuada. No obstante, hay que considerar que puede aumentar el riesgo de otras infecciones así como la resistencia micobacteriana al tratamiento.(231) Futuros estudios dilucidarán la actitud a tomar frente a la suspensión de la medicación biológica ante una tuberculosis activa.

Prevalencia de infección latente tuberculosa en el cribado basal en los pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica y factores influyentes en el resultado de la prueba tuberculina

La prevalencia de ILTB en pacientes con psoriasis en el estudio basal supone en la muestra A un 20,55% frente al 24,4% observado en la muestra B. Estos datos son similares a los descritos en la población general Española dónde se estima que desde un 13% hasta un 25 % de la población está infectado por M. tuberculosis, utilizando como punto de corte una $PT \geq 5\text{mm}$ sin contar un antecedente de vacunación previa.(232)

Los trabajos generados al respecto en otras poblaciones con psoriasis, son difíciles de comparar por las diferencias en los diseños realizados, criterios de induración y diferentes técnicas diagnósticas utilizadas (IGRA interferon gamma release assays vs PT). A lo que se añade los pequeños tamaños muestrales y aéreas geográficas con incidencia de enfermedad tuberculosa desigual y con tasas de vacunación con BCG posteriores a la infancia.

Chiu HY y col, en un área con amplias tasas de vacunación, describieron en una muestra de 162 pacientes con psoriasis una tasa de positividad para QFT-G del 12%. Además reflejaron una baja tasa de concordancia entre PT y QFT-G realizadas simultáneamente en 30 pacientes (63%) ($\kappa = 0.046$) en probable relación con las tasas de vacunación.(194)

En otra área endémica tuberculosa, como es el norte de Brasil, Lima DA y col, en una muestra reducida de pacientes con psoriasis no tratada ($n=30$) estudiaron la prevalencia de ILTB frente a controles sanos. Este estudio detectó que las tasas de infección latente son similares entre los dos grupos mediante T-SPOT.TB, alcanzando un 47% vs 43%. Sin embargo, el grupo de pacientes dermatológicos presentaron una menor tasa de positividad y menor tamaño de induración a la PT frente al grupo control (18% vs 53% y $2,6 \pm 0,7 \text{ mm}$ vs $9,3 \pm 1,4 \text{ mm}$). Se reflejó una alta tasa de concordancia entre ambos test en el grupo control, pero no en el grupo de pacientes con psoriasis $\kappa = 0,625$ y $\kappa = 0,375$ respectivamente.(191)

En estudios realizados en países donde la tasa de tuberculosis es menor, como Suiza, Lafitte y col describieron en pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica una situación contraria a la descrita con anterioridad. Mediante la PT hallaron una mayor tasa de ILTB psoriasis 40%, frente a los hallados mediante T-SPOT.TB 20%. La concordancia entre ambos estudios nuevamente fue pobre ($\kappa = 0,33$) alegando una alta tasa de vacunación (90%) entre la población. (188)

Un dato interesante es que encontraron que la positividad de las técnicas serológicas estaban más estrechamente relacionados con los factores de riesgo para ILTB que la tuberculina.

Un estudio recientemente publicado en Italia, donde la tasa de tuberculosis no sobrepasa los 7 casos /100.000 habitantes y donde no hay antecedentes de vacunación, presentaron una población de 50 pacientes con un 14% de ILTB basándose en los resultados QTF-GIT.(233)

De la lectura detallada de estos trabajos se extraen datos relevantes. El principal es que estamos asistiendo al avance en el método diagnóstico de la ILTB mediante el uso de lo que se denominan pruebas de IFN- γ o IGRA, que se basan en la liberación ex vivo de IFN- γ por las células mononucleares de la sangre en presencia de los antígenos bacilares. A modo de resumen y teniendo en cuenta los conocimientos actuales, hoy por hoy parece que pueden ser complementarias a la PT mejorando la especificidad sobre todo en población vacunada.(56)(180)

Los estudios en pacientes con psoriasis parece que los IGRA sugieren una mayor sensibilidad y especificidad que la PT en el diagnóstico de la ILTB; no obstante, son estudios pequeños $n < 30$ con un periodo breve de seguimiento y que ofrecen resultados dispares. Los estudios prospectivos de cohorte podrían definir cuál de estas pruebas predice mejor la evolución a TB activa, es decir, cuál identifica mejor a las personas que más se beneficiarán de la quimioprofilaxis.

En cuanto a la idoneidad de la PT como método diagnóstico de ILTB en los pacientes con psoriasis, existen trabajos que muestran conclusiones diferentes. La mayoría exponen que la sensibilidad diagnóstica de la PT puede verse disminuida, ya que el paciente con psoriasis presenta una reactividad frente a la PT menor tanto in vivo como in vitro, (234) ,(235),(236). Sin embargo otros autores aportan datos opuestos (185),(184) y que apoyan una mayor reactividad cutánea afectando a la especificidad de la prueba y sobrediagnosticando ILTB. (237)

No obstante, nuestros datos indican que los pacientes psoriasis candidatos a tratamiento biológico en ambas muestras presentan una tasa de reactividad frente a la PT muy similares 22,3% población A y 29% población B, datos análogos a los a los descritos en la población general española 22,3% para el mismo valor de induración PT ≥ 5 mm. (238) y a los encontrados recientemente en un estudio realizado en una población de enfermos reumatológicos en Barcelona (24,3%).(239)

Además, considerando los datos disponibles de la muestra B, no se observó correlación entre la puntuación de la escala PASI basal y el tamaño de induración a la PT basal ($r=0,21$; $p=0,16$ correlación de Sperman).

Asimismo, realizando un análisis de la variable PASI para los diferentes grupos (0-4mm, 5-9mm, 10-15mm y >15mm) tampoco se observaron diferencias significativas entre ellos, ni posibles correlaciones entre la severidad de la puntuación de la escala PASI y la medida de la PT para ninguno de los grupos de forma independiente. Por lo que con los datos obtenidos en nuestra muestra, no podemos afirmar que los pacientes con psoriasis moderada-severa presenten una reactividad a la PT distinta a la de la población general, o que la severidad del cuadro cutáneo pueda influir en el tamaño de la PT así como en su positivización.

Nuestros datos difieren de los aportados por Tsiouri y col que sugieren que la reactividad a la PT está incrementada en el paciente con psoriasis frente a la población general, y que la severidad del cuadro cutáneo se relaciona con el tamaño de la intradermorreacción: a mayor reactividad tuberculínica, mayor índice de severidad PASI. Esta circunstancia se ha observado en un pequeño número de pacientes ($n=28$).⁽¹⁸⁴⁾

Los autores justifican estos hallazgos basándose en que la inoculación de haptenos micobacterianos de la PT induce el reclutamiento de linfocitos y neutrófilos que estimulan las células dendríticas locales induciéndolas a la producción de citoquinas características de una reacción Th1 (interferon γ , interleucina 2, 8, 12, etc.) que son las responsables de la proliferación, de la infiltración de polimorfonucleares. Aunque clínicamente se seleccione piel sana para la realización de la PT, en la psoriasis activa existe una disregulación de distintos elementos de la inmunidad innata a nivel general. De manera que se ha descrito en pacientes con psoriasis un incremento notable de células dendríticas activadas en piel sana, así como cambios inflamatorios en los queratocinocitos epidérmicos de la piel perilesional en las placas de psoriasis.⁽²⁴⁰⁾

No obstante, Dogan y col. demostraron que a pesar de que la intradermorreacción de distintos antígenos (virus sarampión, PPD, extracto de *Candida* y suero salino) era capaz de producir en algunos pacientes con psoriasis fenómeno isomorfo, no existían diferencias ni en la magnitud de respuesta de hipersensibilidad retardada (tamaño de induración) ni en los tiempos de

En cuanto a las características de los pacientes con psoriasis con ILTB, se destaca que más de un 70% fueron varones y que a mayor edad del paciente mayor probabilidad de presentar una PT positiva. Esto puede ser debido a que con la edad aumenta el riesgo de ILTB pues existe un mayor tiempo potencial para la exposición a la micobacteria, y también porque estos pacientes vivieron en épocas donde existía mayor número de enfermos bacilíferos.(238)

Destacamos la positividad del re-PT o booster alrededor del 5% (6,6% población A y 4.9 % población B) en los pacientes en los que se realizó dicha prueba, obteniendo en la mayoría induraciones ≥ 10 mm (dato obtenido en población B). Estos hallazgos son ligeramente inferiores a los descritos por Gomez Reino (8%) en los pacientes reumatológicos españoles.(53) Es importante recordar que la PT no sensibiliza aunque se practique más de una vez, y que la realización del booster no solo aumenta la sensibilidad en un 10%(245), sino que en los colectivos a los que se realizan PT anualmente, como son nuestros pacientes , disminuye el riesgo de un falso negativo de la prueba evitando así futuros falsos diagnósticos de conversión cuando se repita la PT en un nuevo protocolo.

Hemos de señalar que las Asociaciones de Reumatología Española y Portuguesa son las únicas que recomiendan la realización rutinaria de un Retest o booster en pacientes candidatos a terapia biológica. (53) Basándose en el supuesto estado de anergia del paciente reumático, recomiendan repetir la PT en un intervalo de una a cinco semanas (prueba de 2 pasos) para aumentar la sensibilidad de esta prueba diagnóstica. Sin embargo, la idoneidad de esta estrategia no ha sido establecida en el paciente con psoriasis, teniendo en cuenta la posibilidad de que éste presente un resultado falso positivo.

A este respecto, en la experiencia de la Unidad Clínica de Tuberculosis del Hospital Universitario de Bellvitge, los pacientes reumatológicos candidatos a tratamiento biológico, el 15% con la primera PT negativa se recupera con la segunda practicada una semana más tarde (booster positivo). El inconveniente más importante de esta práctica es el aumento de falsos positivos entre los pacientes vacunados con BCG. Entre éstos se duplican los positivos ,el 22% de positividad en la primera PT y el 41% al repetirla en los casos iniciales negativos. Teniendo en cuenta que la prevalencia de infección tuberculosa en la población de nuestro entorno es muy

inferior a tales cifras, una proporción no despreciable de estos positivos se deben producir por la reacción vacunal.(246)

Por otra parte, describieron que los "booster positivos" no se produjeron, como cabía esperar, entre los pacientes de mayor edad y aquellos teóricamente más inmunodeficientes, sino todo lo contrario. Este fenómeno también lo hemos observado en nuestra población donde la edad media de los pacientes con la primera PT positiva (50,8) años es estadísticamente superior a la edad media de los pacientes con resultado negativo en el primer mantoux y que positivizan en el booster (36,8) años ($p=0.013$).

La conveniencia de mantener esta práctica, hasta el momento ha quedado justificada por Gomez Reina y col. que describieron 8 casos de tuberculosis en pacientes con AR tras tratamiento con infliximab y que en el cribado inicial carecían de booster. (53)

Estudios futuros podrán dilucidar si el aumento de la sensibilidad de la PT mediante la técnica booster es asumible a los falsos positivos que pudiera generar la técnica, o si esta caerá en desuso tras la implantación de las nuevas técnicas serológicas.(247)

Prosiguiendo con las características de los pacientes con psoriasis con ILTB, destacamos que no se observaron diferencias significativas para todas las otras variables descritas: peso medio, tiempo de evolución de la enfermedad, presencia o severidad de artritis psoriásica así como tampoco con los antecedentes de patología previa inmunosupresora (DM, IR, otras enfermedades inmunosupresoras) o fármacos inmunosupresores empleados con anterioridad. Cabe destacar aquí que solo 16 de los 172 pacientes realizaron el cribado bajo tratamiento inmunosupresor y que el resto había cesado la medicación al menos un mes previo a la realización de la PT. Por lo que asumimos que los efectos de la medicación inmunosupresora no han quedado reflejados en el resultado de la PT.

Puntualmente, a dos pacientes con psoriasis con PT positiva se les realizó una nueva PT durante tratamiento con prednisona pautado por reagudización de enfermedades concomitantes (enfermedad inflamatoria intestinal y alopecia areata). Se observó en los dos casos la negativización del mantoux y una posterior positivización tras el cese de medicación corticoidea y mantenimiento de la terapia biológica. Hecho que resalta la necesidad de realizar la PT sin medicación inmunosupresora, ya que esta puede alterar su resultado.

En este punto queremos resaltar que la reactivación de la ILTB es una complicación también descrita en pacientes con psoriasis o con AR que realizan otras terapias inmunosupresoras como metotrexato(248),(249) y en pacientes trasplantados en tratamiento con altas dosis de ciclosporina.(250) Y aunque las dosis de esta última empleadas en dermatología (< 3m/kg/día) parecen no aumentar el riesgo de reactivación tuberculosa (251) algunas guías clínicas recomiendan realizar un despistaje de ILTB y TB en pacientes candidatos a estos tratamientos sistémicos (164). En parte, se recomiendan por el riesgo de reactivación de ILTB y también por el riesgo de interferir en el resultado de la PT, siendo muy difícil retirarlos antes del inicio de la terapia biológica.

2. SEGUIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

En cuanto a la realización del cribado correcto ante el inicio de un tratamiento biológico, cabe destacar que el estudio realizado por la sociedad de reumatología española sobre la base de datos BIOBADASER, demostraba el seguimiento de las recomendaciones en el despistaje inicial de ILTB consiguió una reducción del 74% de los nuevos casos, aun así estimó que en hasta un 20% de los pacientes incluidos en el registro, el especialista no había seguido las recomendaciones publicadas en el manejo de la ILTB . Fue la falta de booster el motivo más frecuente en el incumplimiento de las guías.(252) La validez de estas recomendaciones fue ratificada posteriormente al comprobar la existencia de un riesgo siete veces mayor de tuberculosis si no se cumplían las mismas.(53)

La necesidad de un mayor grado de concienciación y adecuación a las guías clínicas también ha quedado reflejada fuera de nuestro país. Así pues John y col en el año 2009 describe un amplio porcentaje de errores en el seguimiento de las recomendaciones establecidas por British Thoracic Society para pacientes con AR candidatos a fármacos biológicos. Describen como principal fallo la falta de advertencia a los pacientes del aumento del riesgo de tuberculosis, seguido por la ausencia de radiografía de tórax (15,5 %) y por la carencia de Mantoux (73%), aunque señalan que la PT no está estrictamente indicada en pacientes inmunosuprimidos. También describieron fallos en la quimioprofilaxis y comprobaron que solo la realizaron 4 de los 28 pacientes con alto riesgo para tuberculosis.(253)

En nuestro estudio destacamos que los hospitales que participan en Biobadaderm representan en su mayoría hospitales, con unidades monográficas de psoriasis y con una amplia experiencia en el manejo de este tipo de fármacos. Aún así, detectamos que en el 17% de los pacientes expuestos carecíamos de datos sobre la investigación de ILTB, y que el seguimiento estricto de las recomendaciones en el protocolo basal se realizó en el 51% de los pacientes. Analizando la repercusión de estos datos, sobre la incidencia de enfermedad tuberculosa, en un solo caso de TB activa no se habían cumplido las recomendaciones establecidas, ya que a pesar del diagnóstico de ILTB no fue indicada quimioprofilaxis.

Para la interpretación de los datos asumimos que la falta de estos correspondía a pruebas no realizadas. Si bien hemos de matizar que parte de estos resultados pueden deberse a diferentes circunstancias.

El principal motivo de incumplimiento, la ausencia de booster (43,3%), pudiera explicarse porque hasta las recomendaciones realizadas por la AEDV, la realización del booster no era rutinaria y sólo se realizaba en caso de duda o situación clínica sospechosa, además algunos hospitales desde hace un año hacen simultáneamente QTF-GIT y PT, descartándose el booster. La utilización de IGRA no ha sido valorada en nuestro estudio por ser una técnica reciente y por el momento no protocolizada.(60) Otro motivo es que hasta un 7% de los ciclos iniciales de tratamientos se realizaron con efalizumab, para el cual no era obligado el despistaje de ILTB lo que explicaría en algunos casos la ausencia de radiografías de tórax y PT en el cribado basal.

La principal limitación de nuestro estudio corresponde al porcentaje de datos desconocidos, detectado durante análisis de resultados, lo que nos dificulta interpretar los datos obtenidos en el seguimiento de las guías clínicas. Esto puede haberse ocasionado porque en la inclusión de los datos en Biobadaderm aparecen por defecto “desconocido” y hay que modificar a si/no según la realización y resultados. Tras la monitorización in-situ de todos los centros, se ha comprobado la existencia de un bajo porcentaje de errores (2%) por lo que asumimos que la mayor parte de los valores desconocidos correspondían a no realizado o utilización de otra prueba diagnóstica no protocolizada.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el presente estudio refleja un porcentaje significativo de fallos en la monitorización sistemática del riesgo de enfermedad tuberculosa. Un componente crítico para el control de la tuberculosis, no es solo el cribado correcto de la ILTB, sino la educación del paciente frente a la importancia de una quimioprofilaxis correcta y completa, así como el seguimiento exhaustivo de los pacientes con enfermedad activa tratada que continúan en tratamiento biológico (datos no evaluados en este estudio).

3. QUIMIOPROFILAXIS CON ISONIACIDA EN EL PACIENTE CON PSORIASIS. SEGURIDAD Y EFICACIA.

Actualmente conocemos que la práctica de cribado sistemático de ILTB previo al inicio de la terapia biológica en pacientes reumatológicos y la realización de quimioprofilaxis con isoniacida, ha permitido reducir la incidencia de TB en un 77% los casos de tuberculosis en este tipo de pacientes.(252)

Los esquemas sugeridos son los habituales para pacientes inmunocompetentes: isoniacida 5mg/kg/día hasta 300mg diarios con suplementos de B6 durante 9 meses. Algunas sociedades han sugerido también el régimen de rifampicina en dosis de 10mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses en caso de intolerancia a la isoniacida.(161) Están apareciendo estudios con otras pautas y combinaciones con otras drogas (isoniacida y rifampicina), pero aún se tiene que confirmar su eficacia y seguridad en población inmunodeprimida.(254)

En nuestro estudio, cincuenta pacientes (29,1%) del total de la muestra estudiada (169), realizaron tratamiento con isoniacida 300mg/día y 10mg/día de piridoxina. De ellos cuarenta y cuatro por diagnóstico de ILTB y seis por antecedente de tuberculosis pasada no tratada o con un tratamiento desconocido. Se ha sugerido que los pacientes con psoriasis candidatos a tratamiento biológico y diagnosticados de ILTB ($PT \geq 5$ mm), son tratados con mayor frecuencia con isoniacida (50%) que los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (24%); si bien, hay que reconocer que el grado de inmunosupresión presentado por estos últimos es superior, y que existe un mayor riesgo de falsos negativos en la prueba inicial. (237)

Tras una media de seguimiento de 27 meses (ds 19) ningún paciente de los que realizó quimioprofilaxis ha presentado reactivación tuberculosa. Sin embargo, y a pesar de la excelente eficacia encontrada en nuestra muestra, debemos advertir acerca de la posibilidad real de que la tuberculosis se desarrolle en pacientes tratados con anti TNF e ILTB a pesar de que se realice una quimioprofilaxis correcta (independientemente del régimen utilizado).(255)

Como limitaciones hemos de señalar las que corresponden a una serie de casos pequeña (n=50) y con un tiempo medio de seguimiento relativamente escaso de dos años y medio. La eficacia global del tratamiento de la ILTB con isoniacida así como su seguridad en nuestra muestra, no

puede ser generalizable, ya que carecemos de grupo control donde no se realizó la intervención.

En la literatura se han descrito tasas de reactivación de ILTB en pacientes reumatológicos tratados con anti-TF α a pesar de quimioprofilaxis cercanas al 8/1000 pacientes, aunque hemos de subrayar que en estos trabajos se reconoce un porcentaje no desdeñable de baja adhesión al tratamiento quimioprofiláctico. (256),(257)

En cuanto a los casos descritos de reactivación de tuberculosis en pacientes con psoriasis, la mayoría se ha debido a una mala realización del tratamiento profiláctico (193); hecho que concuerda con los datos descritos en la población general, donde la causa principal de la ineficacia es el mal cumplimiento, que alcanza unas tasas de hasta un 20%.(258)

La realización del tratamiento de la ILTB está indicada una sola vez en la vida. La estabilidad del efecto protector tras el empleo de isoniácida en la infección latente, no se ha estudiado en este tipo de población, pero se conoce que en personas inmunocompetentes esta protección se prolonga más allá de 20 años siempre y cuando no exista reinfección.(259)

La duración de la profilaxis antes del inicio de la terapia biológica no ha sido bien establecida, aunque se prefiere terminar el curso de terapia preventiva antes del inicio de cualquier agente perteneciente a esta clase de medicamentos. Algunos autores y guías clínicas como la US National Psoriasis Foundation han recomendado iniciarlo, al menos, un mes después del comienzo de la quimioprofilaxis, o según las guías Europeas y Británicas incluso dos meses (177), aunque estas recomendaciones no están basadas en controles micobacterianos o ensayos clínicos y únicamente se basan en experiencias personales.(164)

En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes iniciaron el tratamiento biológico a las cuatro semanas de la quimioprofilaxis (media 3,7 semanas y rango 0-6). Es probable que sea suficiente un lapso de tiempo mucho menor, debido a las condiciones de baja patogenicidad de la micobacteria en su estado latente. Estudios prospectivos de cohorte con mayor número de pacientes podrán establecer cual es el tiempo prudencial de espera. Mientras tanto por los datos que hemos obtenido, consideramos que cuatro semanas es un intervalo correcto y seguro. Además, el intervalo de cuatro semanas para iniciar la terapia biológica tras comenzar la quimioprofilaxis nos ayuda, en el caso de presentarse un daño hepático, a descartar el fármaco causante; ya que las alteraciones enzimáticas de la isoniácida ocurren en su mayoría durante las

primeras semanas, mientras que la hepatotoxicidad por fármacos biológicos aparece por lo general de manera más tardía. (260),

Al valorar la seguridad de la isoniacida como droga profiláctica, hemos de destacar que sólo dos pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios (hepatotoxicidad y disestesias).

En nuestra experiencia, este esquema es bien tolerado y, a priori, por el tiempo de seguimiento y por los datos recogidos, resulta eficaz. El 96% de los de los pacientes completó el tratamiento pautado con una media de duración 8,5 meses (ds 1,4).

En el global de la muestra de ciento sesenta y nueve pacientes, fueron veintidós (13.8%) los que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas a los tres meses de tratamiento biológico. Como era de esperar este porcentaje fue mayor en el grupo que también realizaba quimioprofilaxis (14/50, 28%), comparado con el grupo que sólo era tratado con biológicos (8/119, 6.7%; $p<0.001$). Aún así, hemos de destacar que la elevación de las enzimas hepáticas fue leve, transitoria y autolimitada y que solo en un caso nos obligó a suspender la medicación quimioprofiláctica al superar cinco veces los niveles enzimáticos basales.

Con respecto a las elevaciones de las transaminasas observadas en el grupo de pacientes que exclusivamente se encontraban en tratamiento biológico se asemejan al 5,9% descrito en otras publicaciones(261) . Se han descrito hipertransaminasemias transitorias para todos los fármacos anti-TNF.(262)

Del grupo que no realizó quimioprofilaxis, dos pacientes, mujeres jóvenes y sanas, que se encontraban en tratamiento solo con etanercept presentaron un cuadro severo de hepatitis autoinmune. Este cuadro se normalizó tras el cese del tratamiento biológico en ambos casos. El dato resulta relevante, ya que la hepatitis grave en los tratamientos biológicos es un efecto adverso muy raro y de aparición más tardía (263) y que ha demostrado ser poco frecuente en amplias series de pacientes (261)

No obstante se han comunicado casos de hepatitis aguda relacionados con el uso de etanercept tanto precozmente, al mes de iniciar el tratamiento, como al cabo de 12 meses.(263) Aunque hemos de resaltar que el infliximab es el fármaco que con más frecuencia se ha relacionado con el daño hepático, ya sea por toxicidad directa, por la inhibición de la actividad NK-Kb asociado a la disminución de los niveles de TNF- α que controlan los linfocitos NK en el hígado ya que disminuyen la capacidad de regeneración hepática o por un mecanismo autoinmune.(264)

Existe otro apunte que se debe tener en cuenta: 25 pacientes del global de la muestra presentaban antecedentes de enfermedades hepáticas (Infección por virus hepatitis C o B, hígado graso o hepatitis alcohólica). La mayoría de estos pacientes (88%) mostraron un incremento de los niveles basales de enzimas hepáticas y sólo dos de ellos pertenecían al grupo tratado con isoniacida.

Al comparar nuestros datos con la literatura publicada, observamos que la tasa de elevación de enzimas hepáticas debido al tratamiento con isoniacida en nuestra muestra de pacientes con psoriasis es más alta (28%) que la tasa publicada para la población general, donde el aumento de las transaminasas suele encontrarse entre el 10% y el 20 % de los pacientes. Hay que tener en cuenta que la media de edad de nuestros pacientes es significativamente superior $47,60 \pm 15,1$ y el riesgo de toxicidad hepática por isoniacida aumenta con la edad.(265) Además conocemos que el paciente con psoriasis tiene una mayor prevalencia de síndrome metabólico (266), y secundario a esto, una mayor probabilidad de presentar hígado graso no alcohólico (267), así como una mayor ingesta enólica.(268)

Aun así constatamos que la mayoría de las alteraciones enzimáticas son leves y reversibles. Sólo se observaron dos casos de hepatotoxicidad (4%) y tan solo una de ellas obligó la a suspensión del tratamiento por hepatitis tóxica (1/50), como se comento anteriormente. Hecho similar a lo reflejado en la población general, donde la hepatitis tóxica (>5 veces los niveles normales de enzimas hepáticas) ocurre en muy pocas ocasiones del 0,15 al 2,9%,(269) y de estas, en un 6% puede tener un desenlace fatal. En los últimos metaanálisis, incluso se describen tasas de hepatotoxicidad aún más bajas, pues la mayor vigilancia sobre la toxicidad hepática ha derivado en una detención precoz de alteraciones enzimáticas severas asintomáticas y además, la suspensión del fármaco evita una hepatotoxicidad grave. (260)

Los datos que arrojan estudios con la misma pauta de quimioprofilaxis, realizados en población con AR en tratamiento con anti TNF α , describen unas tasas de hepatotoxicidad reversible del 8,3% semejantes a las nuestras (4%).(270)

Revisiones sistemáticas que agrupan un gran número de pacientes con AR y que realizaron quimioprofilaxis esta vez con rifampicina e isoniacida, coinciden en que las alteraciones enzimáticas, en general, son frecuentes (18,2%) pero leves. (271)

En cuanto a los pacientes con psoriasis candidatos a tratamiento biológico y que han realizado quimioprofilaxis, existen pocos datos y de muestras muy pequeñas.

Un estudio francés describe 15 pacientes con psoriasis tratados con isoniácida: 3 presentan elevaciones enzimáticas superiores a 3 veces la normalidad y solo uno de ellos hepatotoxicidad severa.(185) Laffite y col destacan también en su estudio que, en población psoriásica, la quimioprofilaxis fue bien tolerada con un incremento leve de enzimas hepáticas 2/12.(188)

Referente a otros efectos secundarios relacionados con la quimioprofilaxis observamos en un solo paciente edemas dolorosos en miembros inferiores, que cesaron tras la suspensión inicial de la isoniácida y recidivaron con menor intensidad tras la reanudación del tratamiento. En otro paciente apareció disestesias a las pocas semanas por lo que él decidió abandonar la medicación y no reiniciarla. No pudimos demostrar datos de neuropatía periférica, efecto secundario inusual (<2%) y que puede prevenirse mediante la administración conjunta de piridoxina (vitamina B6). (272)

Por último, destacamos que no hemos encontrado otros efectos secundarios descritos para este fármaco (reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fiebre, pseudolupus, vértigos, convulsiones, psicosis, ataxia cerebelosa, neuritis óptica, anemia, agranulocitosis, ginecomastia y pelagra).

No existen recomendaciones estrictas sobre los controles analíticos para la detección de toxicidad hepática. En nuestra experiencia creemos adecuado un control analítico inicial al mes de tratamiento y posteriormente cada tres meses. También, suspender el fármaco si el aumento de las transaminasas es mayor de cinco veces el valor normal aunque esté asintomático, o, si las transaminasas aumentan más de tres veces el valor normal y el paciente presenta clínica de hepatitis (cuadro pseudogripal asociado a ictericia, fiebre, coluria).

Además se han de reflejar los posibles factores de riesgo para presentar toxicidad hepática por isoniácida (hepatopatía preexistente, consumo de alcohol, edad avanzada, medicación concurrente potencialmente hepatotóxica, infección HIV).

Dentro de la eficacia de la quimioprofilaxis, nos fijamos particularmente en la influencia de ésta en la respuesta clínica al tratamiento biológico (variaciones PASI y BSA). Realizamos este estudio con objeto de dilucidar diversas controversias encontradas en la literatura, donde de manera puntual el empleo de fármacos antituberculosos como la rifampicina o la isoniacida mejoran la psoriasis (273),(274), (275) o por el contrario el uso de tuberculostáticos desencadenan erupciones psoriasiformes. Esta última teoría se basa en el aumento de expresión de IFN- α por las células dendríticas plasmocitoides (PDC-derived IFN- α). (276)

En 87 pacientes evaluamos la mejoría que se alcanzó en los diferentes valores del PASI y BSA a los tres meses de tratamiento (veintidós pacientes fueron tratados con isoniacida y biológico, (25.2%) y sesenta y cinco solo con biológico, (74.7%).

No encontramos ningún caso de empeoramiento del cuadro cutáneo que pudiéramos asociar al uso de isoniacida. Asimismo tampoco observamos diferencias estadísticamente significativa ($p=0.498$) en la mejoría alcanzada entre ambos grupos a los tres meses de tratamiento (85,9%) de mejoría alcanzada sobre la escala PASI basal en el grupo con isoniacida y biológico, y un 90,4% en pacientes solo con tratamiento biológico).

En ambos grupos los diferentes tipos de tratamiento (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab), valores PASI y BSA basales y demás características poblacionales se distribuían de manera homogénea.

4. REPRODUCTIBILIDAD DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA EN PACIENTES CON PSORIASIS DURANTE EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Aunque el desarrollo fundamental de esta tesis ha sido estudiar la prevalencia de enfermedad e infección tuberculosa en los pacientes con psoriasis candidatos a terapia biológica y sus características, hemos querido complementar este trabajo con la valoración de la reproductibilidad de la prueba de la tuberculina en pacientes durante el tratamiento biológico, a la espera de resolver varias cuestiones respecto al rol de los IGRA en el diagnóstico de la ILTB así como su disponibilidad y costo accesible.

Actualmente existe una tendencia mantener una terapia continua con los fármacos biológicos. En países con altas tasas de tuberculosis o pacientes con factores de riesgo epidemiológicos (trabajadores sanitarios, institucionalizados, etc) los pacientes tratados con fármacos biológicos siguen expuestos a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa si aconteciese una primoinfección. Es por este motivo por el que diferentes guías clínicas recomiendan el despistaje anual (161)(182) de infección reciente tuberculosa o cuando exista la probabilidad de contacto.(60)

En nuestro estudio durante el seguimiento de los pacientes en tratamiento biológico continuo se detectaron en ambas poblaciones conversiones recientes, que nos obligaron a descartar enfermedad activa y realizar quimioprofilaxis. En concreto ,en la población A, ocho pacientes expuestos al tratamiento biológico positivizaron a lo largo del estudio la PT lo que supone una tasa de incidencia de ILTB de 2.9 casos por 1.000 personas-año (p-a) En la población B la tasa de incidencia de ILTB supuso 17,5 casos/1.000 p-a.

Diversas series han puesto de manifiesto la conversión de ambas pruebas (PT o test serológicos) durante el tratamiento biológico. Park y col describieron una mayor tasa de conversiones realizando la PT 28/64 (32,6%) frente al 9/64 (14%) de conversiones obtenidas con IGRA. Solo cinco pacientes presentaron ambos test +, desarrollando uno de ellos una tuberculosis miliar. (277) En Taiwan, Chen y col también describen una alta tasa de positivizaciones de la PT en pacientes bajo tratamiento con adalimumab 10/27(37%), y solo dos de ellos presentaban QTF-G positiva. (278)

Aunque hemos de señalar que las altas tasas encontradas pueden deberse a un booster de la reacción vacunal (en Taiwan la cobertura con BCG alcanza al 98% de la población, con varias dosis y posteriores a la infancia) y a las altas tasas de ILTB del país.(279)

Los métodos para realización de este despistaje difieren. Recientemente se ha sugerido la realización de las denominadas pruebas de liberación IFN- γ o IGRA (interferon gamma release assays) en el seguimiento de este tipo de pacientes. Basándose en una mayor sensibilidad al detectar una infección reciente y una sensibilidad superior en población inmunosuprimida, en especial el T-SPOT-TB. (280)

Estos datos todavía hay que interpretarlos con reservas dada la baja potencia estadística de los estudios donde se apoyan estas conclusiones y los diferentes grados de inmunosupresión. (281)

En primer lugar parece que los resultados de las técnicas serológicas no se ven afectados por tratamientos inmunosupresores clásicos corticoides ni el metotrexato. Pero si se ha apuntado que hay un mayor número de resultados indeterminados en pacientes en tratamiento con TNF- α .(147)(142) Incluso se ha descrito que la magnitud de respuesta al IFN- γ medida por ELISpot-TB disminuye significativamente tras 14 semanas de tratamiento con anti-TNF.(31)

Recientemente se ha sugerido que los tratamientos bloqueadores de la subunidad p-40 (ustekinumab) también podrían interferir en el resultado de las técnicas serológicas ya que en su mecanismo de acción el bloqueo de la IL-12 inhibirá la diferenciación de las células Th1 secretoras de IFN- γ .(182)

No obstante, en pacientes con psoriasis se han notificado casos aislados (n=4) de conversión de las pruebas serológicas QuantiFeron GIT durante el tratamiento biológico, persistiendo una PT negativa. (282)(234) Aunque hemos de subrayar que ninguno de los artículos indica el momento de realización de ambas pruebas, por lo que no queda descartado que la positivización del IGRA fuese secundaria a la exposición de los antígenos contenidos en la PPD de la PT.

En segundo lugar, aún existen diversas cuestiones sin resolver en la realización seriada de estas pruebas. ¿Qué grado de incremento de interferón gamma indica una nueva infección? ¿Cuánta de esta variación se debe a la prueba en sí misma o a la variabilidad biológica? Algunos estudios muestran que si se usa un punto de corte «negativo a positivo» para definir las conversiones,

estas pueden ser mayores con IGRA que con la PT, lo que puede indicar mayor sensibilidad a las conversiones (no necesariamente para el diagnóstico de ILTB). Sin embargo, una parte de estas pueden deberse a variaciones no específicas alrededor del punto de corte, pero queda poco claro el pronóstico y significación de las conversiones. (283)

Ninguno de los estudios consultados hasta el momento aporta evidencias sobre las cuestiones citadas, lo que parece demostrar que se producen conversiones y reversiones cuando se realizan test IGRA de forma seriada, al igual que ocurre cuando se realiza la PT de forma seriada.(284) (123)(285)

También hemos de tener en cuenta que estudios realizados in vitro demuestran que pacientes con psoriasis severa presentan una respuesta inmune específica disminuida frente a M. tuberculosis (reflejado en una menor producción de IFN γ), al igual que sucede en pacientes con AR.)(235) A lo que se añade que los tratamientos anti TNF disminuyen la activación de los linfocitos CD4+ por los antígenos micobacterianos, lo que se traduce en una menor secreción de IFN- γ (286) , hecho también demostrado en pacientes con psoriasis.(287)

Esta disminución de IFN- γ debido a la medicación biológica (anti-TNF) puede ocasionar mayor tasa de resultados indeterminados, o falsos negativos en los pacientes evaluados de ILTB mediante IGRA(138),(147),(288). Esto podría dificultar el seguimiento de las posibles conversiones en los pacientes que ya se encuentren en terapia continua.(138)

El uso o la validez de la repetición anual de la PT en pacientes no diagnosticados de ILTB durante el tratamiento biológico no están claros aunque se sigue siendo recomendado en las guías clínicas (289),(290) y está avalado por algunos estudios.(277)

Como protocolo en nuestro estudio destacamos que únicamente se realizó un booster o retest en el estudio basal y sólo una PT de manera anual. No hemos encontrado estudios o guías clínicas que avalen un nuevo retest en el seguimiento en este tipo de pacientes.

Recientemente publicaciones sobre pacientes reumatológicos sugieren que la realización de la PT continúa aportando información aún bajo la acción de los fármacos biológicos.(291)

Se conoce que la respuesta de hipersensibilidad retardada esta disminuida en los pacientes con artritis reumatoide y que la respuesta a la PT mejora tras el tratamiento con sales de oro.(292) Datos similares se han encontrado en pacientes con AR tras tratamiento con anti-TNF.

En nuestro estudio hemos observado que a los pacientes que se les repitió el mantoux durante el tratamiento biológico (n=116) el 88,1% mantuvo el mismo resultado, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio del test $4,43 \pm 7,4$ mm en el estudio inicial sin fármaco y el valor medio de del test mm tras la realización con fármaco $4,28 \pm 7,1$.

Estos datos los podemos comparar con poblaciones reumatológicas. Joven B y col describieron datos similares a los nuestros en una pequeña muestra de pacientes españoles con AR destacando la positividad tras 54 semanas de tratamiento anti TNF del 6,5 % pacientes (4/61) y la negativización de la PT en un paciente con una tuberculosis antigua tratada.(293)

Cagatay y col(291) demostraron un incremento en el diámetro de la PT cuando se repitió esta en pacientes con AR bajo tratamiento anti TNF, ($9,15 \pm 0,55$) comparado con los diámetros iniciales ($6,60 \pm 0,51$). Obteniendo al año de tratamiento un 30% de conversiones, sin que ninguno de los pacientes presentase contactos recientes o desarrollasen signos radiológicos o clínicos de enfermedad. Estos mismos datos fueron confirmados por dos artículos posteriores que postulaban que la respuesta incrementada en pacientes que recibían anti-TNF podría asociarse a la restauración del sistema inmune mejorando el estado de anergia descrito en la AR. (277), (294)

Ambos estudios describen unas tasas de conversión (32,6%) n=34 (277) (20%) n=35 (295) superiores a la desarrollada en nuestro estudio (12,8%). En parte esto pudiera explicarse porque estos trabajos provienen de áreas endémicas de tuberculosis (Turquía y Corea) a lo que se añade un posible estado de anergia descrita en los pacientes con enfermedades reumatológicas y la carencia de un retest en el cribado inicial.

Otro estudio de similares características no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tamaños de las intradermorreacciones obtenidas en el cribado inicial tras Booster ($5,9 \pm 8,0$) y el realizado durante el tratamiento con infliximab en pacientes reumatológicos ($6,1 \pm 7,5$ mm). (296)

Todos estos últimos estudios sugieren que los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF α pueden suprimir la respuesta a la PT y que esta puede restaurarse tras el tratamiento anti TNF. Otras teorías proponen que el tratamiento con anti-TNF generaría una ruptura del granuloma exponiendo una mayor cantidad de antígeno micobacteriano produciendo un refuerzo en la respuesta inmune inicialmente anérgica.(297) Por otra parte la mejoría de la PT puede también verse asociada por la disminución en los otros tratamientos inmunosupresores como los corticoides, metotrexato o ciclosporina (298) a cambio de la medicación biológica.

Un solo trabajo describe una disminución de la PT en 12 pacientes reumatológicos al tercer mes de tratamiento con anti TNF(299). La repetición en 12 pacientes previamente PT ≥ 5 mm tras tres y seis meses de tratamiento anti TNF mostraron una disminución en la medida de la induración desde la PT y rePT inicial 16,8 (ds 9,3) a 10,0mm (ds 9,3) a los tres meses recuperándose hasta llegar a los 14,5 mm (ds 7,7) a los seis meses.

Además la realización de nuestro estudio permitió conocer la existencia de conversores y reversores a una PT durante el tratamiento biológico.

En el grupo de los conversores y pacientes que han incrementado la respuesta, no podemos descartar que el fenómeno observado se deba a una infección de una micobacteria no tuberculosa o a una nueva reinfección tuberculosa o a un falso positivo en la lectura.

El hecho que se debiera a un fenómeno de booster tardío sería poco probable ya que este es máximo si se realiza entre la 1ª y la 5ª semana y alcanzando habitualmente un tamaño inferior a 10mm. (300) En nuestro estudio la media de intervalo entre los dos PT fue de $26,4 \pm 16,3$ meses, y el tamaño absoluto entre el grupo que presentaba una respuesta incrementada fue superior a 15mm ($15,9 \pm 5,7$ DS). Aunque con estos datos es improbable un efecto booster tardío, no podemos descartarlo totalmente ya que en pacientes con patologías crónicas que precisan la realización de mantoux seriados se ha observado una positividad del mantoux al tercer test (301), y aunque el 83% de las positivizaciones ocurren antes del 3º año sigue siendo muy difícil su interpretación, necesitando de otros datos epidemiológicos (tasa de infección anual en el área, riesgo epidemiológico) para considerar la positividad una conversión reciente o un efecto booster.(170)

La realización seriada de PT en la población general ha demostrado también que puede ocurrir una reversión. Este fenómeno es más frecuente en ancianos y se ha calculado una reversión en la PT del 8% año en aquellos pacientes inmunocompetentes en los que la reacción inicial fue de 5-9 mm o aquellos que precisaron una reacción booster.(302) En nuestra muestra, los fenómenos de negativización una vez que la PT inicial fue > 10 mm son escasos (17,24%), destacando que no negativiza ningún paciente que alcanzó los 15 mm en el 1º mantoux. No hay evidencia clínica ni epidemiológica en la población general para explicar reversiones, salvo periodos de inmunosupresión reversibles o posibles falsos negativos de la técnica. Una posible explicación para las reversiones en pacientes con PT próximas al punto de corte, es que el resultado inicial correspondiese a un falso positivo por una reacción vacunal, que con más frecuencia se ve atenuada con el tiempo. (303)

En cuanto a la estabilidad en el tiempo de la respuesta a la prueba de la tuberculina, un estudio realizado por Gordin FM y col.(304) en pacientes inmunocompetentes la reversión a negativo ocurrió en un 26% de los pacientes, existió una disminución de más de 6 mm en 90% de los reversores. Destacando como factores con influyentes en el mantenimiento de la respuesta, presentar una edad menor de 70 años y un tamaño inicial de induración en la primera PT ≥ 15 mm. Subrayando que el 96% de las pruebas ≥ 15 mm fueron estables, hecho muy similar al ocurrido en nuestra muestra.

La principal limitación de nuestro estudio, viene determinada por el carácter subjetivo de la prueba, las diferencias en la administración y lectura de los PT puede aumentar la variabilidad en los resultados en un mismo paciente. La variabilidad interobservador (interlector) en personal entrenado se asume entre lecturas de 2,3-2,5 mm según diferentes estudios.(305). A esto se le añaden las variaciones biológicas, inherentes al estado inmunitario en el momento de la administración y lectura. Todo ello, en la población general, ocasiona variaciones en la lectura de la PT de aproximadamente 3 mm. Esto significa que la realización de PT repetidas pueden generar resultados diferentes entre sí de menos de 6 mm (representando dos desviaciones estándar) en un 95% de los pacientes. Por lo que la mayoría de los estudios apoyan la medida de 6 mm como criterio para distinguir un aumento de la induración debido a una variabilidad biológica vs un fenómeno biológico verdadero que pudiera corresponder con un factor influyente en el resultado de la PT. (300)(295)

En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes que en el segundo mantoux mantiene la medida o la incrementa (43,6% y la mediana 6 mm) frente al porcentaje de pacientes que desciende la respuesta o revierte (56,4% con su mediana correspondiente 5,5 mm), entran dentro de lo esperable a una variabilidad biológica. Los datos que hemos obtenido son similares tanto en porcentajes como en magnitud de cambios en ambos grupos. No existiendo diferencias significativas para el análisis univariable de todas las variables descritas: edad, PASI o BSA, presencia de artritis psoriásica, realización de quimioprofilaxis, o necesidad de booster para positivización.

Estudiada la variable tipo de fármaco biológico utilizado durante el segundo mantoux no se pudo realizar ningún test de significación estadística. Destacamos que además, algunos los pacientes estaban expuestos a enfermedades inmunosupresoras. Concretamente, estaban expuestos el 5,9% de los pacientes con respuesta incrementada o conversores y el 27,3% de los pacientes con respuesta atenuada o reversores. A pesar de existir diferencias, éstas no fueron estadísticamente significativas. En nuestro estudio hemos encontrado un coeficiente de correlación interclase próximo a 0,71 considerado un valor de repetibilidad satisfactorio para una prueba cuantitativa.

En resumen, este estudio sugiere que la capacidad de desarrollar una intradermorreacción a la PT en el paciente con psoriasis permanece estable durante el tratamiento biológico, por lo que la PT resulta una herramienta de utilidad para el diagnóstico de ILTB y/o TB en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico. Teniendo en cuenta que su valor no es definitivo, sino que es complementario y por tanto debe ir seguido de una clasificación del riesgo de tuberculosis para mejorar la identificación de los pacientes candidatos a quimioprofilaxis.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

- La prevalencia de infección latente tuberculosa en el paciente con psoriasis candidato a tratamiento biológico en España se encuentra entre el 20,5% y el 24,4% según las dos poblaciones estudiadas. Hemos establecido una relación significativa entre una prueba de la tuberculina positiva y el antecedente de contacto tuberculoso conocido, sexo varón y mayor edad. No hemos observado correlación entre la puntuación de la escala PASI basal y la positividad o el tamaño medio de la induración de la prueba de la tuberculina.
- Los pacientes con psoriasis expuestos específicamente a los tratamientos biológicos parecen presentar un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa que los pacientes expuestos a tratamientos inmunosupresores clásicos.
- Todos los casos de tuberculosis encontrados en nuestro trabajo estuvieron relacionados con el uso de anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab), y la mayoría presentaron cuadros extrapulmonares.
- Consideramos que es necesaria una vigilancia estrecha en los pacientes que han tenido tuberculosis activa tratada y que continúan con tratamiento biológico, ya que existe la posibilidad de que éstos recaigan en la enfermedad, con independencia del tratamiento utilizado.
- Se han observado un porcentaje significativo de fallos en la monitorización sistemática del riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis candidatos a tratamiento biológico. Los motivos más frecuentes de incumplimiento de las recomendaciones fueron: la ausencia de booster, seguido de falta de radiografía de tórax.

- El tratamiento de la infección latente tuberculosa con isoniacida 300mg/día y 10mg/día de piridoxina ha demostrado ser eficaz y, además, presenta un buen perfil de seguridad y tolerancia a excepción de una ligera y reversible elevación de transaminasas observada en algunos pacientes. La recomendación de retrasar el inicio del tratamiento biológico cuatro semanas es un método seguro y puede ser útil para asegurar una adecuada tolerancia a la isoniacida, así como para descartar una posible hepatotoxicidad aguda debido a un tratamiento biológico. No hemos observado que la isoniacida interfiera en la respuesta clínica al tratamiento biológico.
- La prueba de la tuberculina ha resultado ser una herramienta asequible y de utilidad para el diagnóstico de la infección latente tuberculosa y/o enfermedad tuberculosa en pacientes con psoriasis durante el tratamiento biológico. Aunque se ha de tener en cuenta que su valor no es definitivo, sino complementario y que por tanto debe ir seguido de una clasificación del riesgo de tuberculosis para mejorar la identificación de los pacientes candidatos a quimioprofilaxis.

IX. BIBLIOGRAFÍA

XI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz JM, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2009 May;100(4):277-286.
- (2) Nijsten T, Rolstad T, Feldman SR, Stern RS. Members of the national psoriasis foundation: more extensive disease and better informed about treatment options. *Arch Dermatol* 2005 Jan;141(1):19-26.
- (3) Talamonti M, Spallone G, Di Stefani A, Costanzo A, Chimenti S. Efalizumab. *Expert Opin Drug Saf* 2011 Mar;10(2):239-251.
- (4) Malaviya R, Sun Y, Tan JK, Wang A, Magliocco M, Yao M, et al. Etanercept induces apoptosis of dermal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006 Oct;55(4):590-597.
- (5) Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 Feb;50(2):353-363.
- (6) Ficha técnica de Enbrel. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-es.pdf>.
- (7) De Pita O, Nardis C, Lupi F, Luci CA, Frezzolini A, Pallotta S. Modulation of Toll-like receptors in psoriatic patients during therapy with adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011 Jan-Mar;24(1):185-188.
- (8) Ficha técnica Adalimumab. www.ema.europa.eu/docs/es_ES/WC500050870.pdf.
- (9) Ficha técnica de infliximab. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-es.pdf>.
- (10) NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. (January 2010). www.nice.org.uk/TA180.
- (11) Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003 Jan;10(1):45-65.

- (12) Beham A, Puellmann K, Laird R, Fuchs T, Streich R, Breysach C, et al. A TNF-Regulated Recombinatorial Macrophage Immune Receptor Implicated in Granuloma Formation in Tuberculosis. *PLOS pathogens* 2011;7(11):e1002375.
- (13) Beham AW, Puellmann K, Laird R, Fuchs T, Streich R, Breysach C, et al. A TNF-Regulated Recombinatorial Macrophage Immune Receptor Implicated in Granuloma Formation in Tuberculosis. *PLoS Pathog* 2011 Nov;7(11):e1002375.
- (14) Olleros ML, Guler R, Corazza N, Vesin D, Eugster HP, Marchal G, et al. Transmembrane TNF induces an efficient cell-mediated immunity and resistance to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin infection in the absence of secreted TNF and lymphotoxin-alpha. *J Immunol* 2002 Apr 1;168(7):3394-3401.
- (15) Botha T, Ryffel B. Reactivation of latent tuberculosis infection in TNF-deficient mice. *J Immunol* 2003 Sep 15;171(6):3110-3118.
- (16) Bean AG, Roach DR, Briscoe H, France MP, Korner H, Sedgwick JD, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999 Mar 15;162(6):3504-3511.
- (17) Quesniaux VF, Jacobs M, Allie N, Grivennikov S, Nedospasov SA, Garcia I, et al. TNF in host resistance to tuberculosis infection. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:157-179.
- (18) Wayne LG, Sohaskey CD. Nonreplicating persistence of *mycobacterium tuberculosis*. *Annu Rev Microbiol* 2001;55:139-163.
- (19) Seiler P, Ulrichs T, Bandermann S, Pradl L, Jorg S, Krenn V, et al. Cell-wall alterations as an attribute of *Mycobacterium tuberculosis* in latent infection. *J Infect Dis* 2003 Nov 1;188(9):1326-1331.
- (20) Hernandez C, Cetner A, Jordan JE, Puangsuwan S, Robinson J. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(3):363.
- (21) Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001 Nov;121(5):1145-1157.
- (22) van den Brande J, Hommes DW, Peppelenbosch MP. Infliximab induced T lymphocyte apoptosis in Crohn's disease. *The Journal of Rheumatology* 2005 March 01;74:26-30.
- (23) van Pinxteren LA, Cassidy JP, Smedegaard BH, Agger EM, Andersen P. Control of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection is dependent on CD8 T cells. *Eur J Immunol* 2000 Dec;30(12):3689-3698.
- (24) Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev* 2008 Dec;226:191-204.

- (25) Cooper AM, Solache A, Khader SA. Interleukin-12 and tuberculosis: an old story revisited. *Curr Opin Immunol* 2007 Aug;19(4):441-447.
- (26) Pedraza-Sanchez S, Herrera-Barrios MT, Aldana-Vergara R, Neumann-Ordóñez M, González-Hernández Y, Sada-Díaz E, et al. Bacille Calmette-Guérin infection and disease with fatal outcome associated with a point mutation in the interleukin-12/interleukin-23 receptor beta-1 chain in two Mexican families. *Int J Infect Dis* 2010 Sep;14 Suppl 3:e256-60.
- (27) Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005 Apr;34(5 Suppl1):12-18.
- (28) Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008 Oct;8(10):601-611.
- (29) Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68(6):797-804.
- (30) Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, Harter G, Kern P, Modlin RL, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest* 2009 May;119(5):1167-1177.
- (31) Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R114.
- (32) Vergne I, Chua J, Lee HH, Lucas M, Belisle J, Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Mar 15;102(11):4033-4038.
- (33) Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007 May;12(1):16-21.
- (34) Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous Infections Due to Tumor Necrosis Factor Blockade: Correction. *Clinical Infectious Diseases* 2004 October 15;39(8):1254-1255.
- (35) EMEA Public Statement on Infliximab (Remicade®) reports of tuberculosis infections EMEA/CPMP/4445/00. London 20 December 2000. .
- (36) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med* 2001 10/11; 2011/12;345(15):1098-1104.
- (37) Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003 Mar;3(3):148-155.

- (38) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2122-2127.
- (39) Advertencias sobre la aparición de infecciones graves, incluida la tuberculosis, y precauciones que deben tomarse. Nota informativa del comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española del Medicamento. (1 de febrero de 2002). <http://www.agemed.es>.
- (40) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005 Jun;52(6):1766-1772.
- (41) Perez J, Kupper H, Okin M. Screening outcomes for latent TB in worldwide adalimumab clinical trials. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, DC, February 2-7, 2007 .
- (42) Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB before initiating anti-TNF therapy in North America and Europe *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 3:265 2005.
- (43) Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006 Sep 15;43(6):717-722.
- (44) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(7):1884-1894.
- (45) Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1;39(3):295-299.
- (46) Baronnet L, Barnetche T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaefferbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011 May;78(3):279-284.
- (47) Bieber J, Kavanaugh A. Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S126-33.
- (48) Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev* 2009 Dec;9(2):67-81.

- (49) Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009 May;68(5):648-653.
- (50) Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005 Nov;52(11):3403-3412.
- (51) Tubach F, Salmon Céron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TnFalpha therapy. *Joint Bone Spine* 2005;72(6):456.
- (52) Favalli E, Desiati F, Atzeni F, Sarzi Puttini P, Caporali R, Pallavicini F, et al. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmunity reviews* 2009;8(3):266.
- (53) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007 Jun 15;57(5):756-761.
- (54) Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Siegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002 November 01;61(suppl 2):ii62-ii63.
- (55) Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010 May;46(5):255-274.
- (56) Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17(6):806-814.
- (57) Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010 Jun 25;59(RR-5):1-25.
- (58) Tuberculosis Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control NICE clinical guideline 117. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE ISBN 978-1-84936-537-6 (updated edition) March 2011.
- (59) Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2008 Oct;34(ACS-6):1-13.

- (60) Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin* 2011 Sep-Oct;7(5):284-298.
- (61) Manzano JR, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Dominguez JA, et al. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.
- (62) Statens Serum Institut Tuberculin PPD RT 23 SSI. En: <http://www.ssi.dk/sw4248.asp>; consultado 24/3/10.
- (63) Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993 Dec;17(6):968-975.
- (64) Poulter LW, Seymour GJ, Duke O, Janossy G, Panayi G. Immunohistological analysis of delayed-type hypersensitivity in man. *Cell Immunol* 1982 Dec;74(2):358-369.
- (65) Bond E, Liang F, Sandgren KJ, Smed-Sorensen A, Bergman P, Brighenti S, et al. Plasmacytoid dendritic cells infiltrate the skin in positive tuberculin skin test indurations. *J Invest Dermatol* 2012 Jan;132(1):114-123.
- (66) Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Lacy KE, Rustin MH, Akbar AN. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunol Lett* 2006 Nov 15;107(2):93-101.
- (67) Huang S, Hendriks W, Althage A, Hemmi S, Bluethmann H, Kamijo R, et al. Immune response in mice that lack the interferon-gamma receptor. *Science* 1993 Mar 19;259(5102):1742-1745.
- (68) Powrie F, Menon S, Coffman RL. Interleukin-4 and interleukin-10 synergize to inhibit cell-mediated immunity in vivo. *Eur J Immunol* 1993 Nov;23(11):3043-3049.
- (69) Fong TA, Mosmann TR. The role of IFN-gamma in delayed-type hypersensitivity mediated by Th1 clones. *J Immunol* 1989 Nov 1;143(9):2887-2893.
- (70) Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel R, Durham SR, et al. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992 Apr 1;148(7):2058-2061.
- (71) Singh D, Sutton C, Woodcock A. Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading. *Chest* 2002 Oct;122(4):1299-1301.
- (72) Geldenhuys H, Verver S, Surtie S, Hatherill M, van Leth F, Kafaar F, et al. The tuberculin skin test: a comparison of ruler and calliper readings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Oct;14(10):1266-1271.
- (73) Bass JA, Jr, Serio RA. The use of repeat skin tests to eliminate the booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1981 Apr;123(4 Pt 1):394-396.

- (74) Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Jr, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979 Apr;119(4):587-597.
- (75) Sepkowitz KA, Feldman J, Louthier J, Rivera P, Villa N, DeHovitz J. Benefit of two-step PPD testing of new employees at a New York City hospital. *Am J Infect Control* 1997 Jun;25(3):283-286.
- (76) Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of Negative Intermediate-Strength Tuberculin Sensitivity in Patients with Active Tuberculosis. *N Engl J Med* 1971 12/30; 2012/01;285(27):1506-1509.
- (77) Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984 Nov-Dec;6(6):814-831.
- (78) Park SK, Brody JI, Wallace HA, Blakemore WS. Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 1971 Jan 9;1(7689):53-55.
- (79) Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, Alcaraz P, Balibrea JL, Bouza E, et al. A study of the delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish National Tables. National Surgical Infection Committee of the Association of Spanish Surgeons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993 Sep-Oct;17(5):454-457.
- (80) Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010 Apr;137(4):952-968.
- (81) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008 Aug 5;149(3):177-184.
- (82) Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002 Feb 1;34(3):365-370.
- (83) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-1395.
- (84) Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Nov;10(11):1192-1204.
- (85) Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000 Sep;31 Suppl 3:S71-4.
- (86) De March-Ayuela P. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1990;141(4 Pt 1):815.

- (87) Miret-Cuadras P, Pina-Gutierrez J, Juncosa S. Tuberculin reactivity in bacillus Calmette-Guérin vaccinated subjects. *Tubercle Lung Dis* 1996;77(1):52-58.
- (88) Alcaide J, Altet MN, Maldonado J, Nadal J, Plans P, Solsona J. La infección tuberculosa en un grupo de adultos asintomáticos. Informe preliminar. *Ann Med (Barc)* 1997; (Supl): 14-15.
- (89) Miret Cuadras P, Pina Gutierrez JM. The tuberculin skin test in BCG-vaccinated individuals. *Arch Bronconeumol* 1998 Oct;34(9):421-424.
- (90) Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002 Sep;57(9):804-809.
- (91) Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005 Jan 15;40(2):211-217.
- (92) Altet Gomez MN, Alcaide Megias J, Canela Soler J, Serra Majen L, Salleras Sanmarti L. Retrospective evaluation of the efficacy of the BCG vaccination campaign of newborns in Barcelona, Spain. *Tuber Lung Dis* 1993 Apr;74(2):100-105.
- (93) Alcaide J, Altet M. Interferencias de la campaña de vacunación BCG en España en los cribados actuales con la prueba de tuberculina. *Vacunas* 2002;3:54-59.
- (94) Ciesielski SD. BCG vaccination and the PPD test: what the clinician needs to know. *J Fam Pract* 1995 Jan;40(1):76-80.
- (95) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb;67(2):189-194.
- (96) Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Nov;10(11):1192-1204.
- (97) Alcaide Megias J, Altet Gomez MN, Canela i Soler J. Epidemiology of tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000 Nov;53(5):449-457.
- (98) Villate JI, Ibanez B, Cabriada V, Pijoan JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and mycobacterium avium infection data using mixture models. *BMC Public Health* 2006 Sep 28;6:240.
- (99) http://www.meakins.mcgill.ca/meakins/NEW_TST_Calculator/homeE.htm. Consultado en 21 Octubre, 2011.
- (100) Menzies D, Gardiner G, Farhat M, Greenaway C, Pai M. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008 May;12(5):498-505.

- (101) Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999 Feb 6;353(9151):444-449.
- (102) Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007 Oct 1;45(7):837-845.
- (103) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000 Sep 23;356(9235):1099-1104.
- (104) Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 Dec;4(12):761-776.
- (105) Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007 Jan;12(1):88-92.
- (106) Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive Value of a Whole Blood IFN- γ Assay for the Development of Active Tuberculosis Disease after Recent Infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008 May 15;177(10):1164-1170.
- (107) Kik SV, Franken WPJ, Mensen M, Cobelens FGJ, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *European Respiratory Journal* 2010 June 01;35(6):1346-1353.
- (108) Hill PC, Jackson-Sillah DJ, Fox A, Brookes RH, de Jong BC, Lugos MD, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts. *PLoS One* 2008 Jan 2;3(1):e1379.
- (109) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26. .
- (110) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007 Mar 6;146(5):340-354.
- (111) Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon- γ Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous *Mycobacterial* Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007 August 01;45(3):322-328.

- (112) Palazzo R, Spensieri F, Massari M, Fedele G, Frasca L, Carrara S, et al. Use of whole-blood samples in in-house bulk and single-cell antigen-specific gamma interferon assays for surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Feb;15(2):327-337.
- (113) Ruhwald M, Bodmer T, Maier C, Jepsen M, Haaland MB, Eugen-Olsen J, et al. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. *Eur Respir J* 2008 Dec;32(6):1607-1615.
- (114) Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2009 Apr 1;48(7):954-962.
- (115) Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006 Aug;44(8):2844-2850.
- (116) Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Jan;15(1):168-171.
- (117) Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008 Jun;46(6):1935-1940.
- (118) Bartu V, Havelkova M, Kopecka E. QuantiFERON-TB Gold in the diagnosis of active tuberculosis. *J Int Med Res* 2008 May-Jun;36(3):434-437.
- (119) Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One* 2008 Jun 18;3(6):e2489.
- (120) Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 Jan;37(1):88-99.
- (121) Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* 2008 Jun;133(6):1415-1420.
- (122) Naseer A, Naqvi S, Kampmann B. Evidence for boosting *Mycobacterium tuberculosis*-specific IFN-gamma responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. *Eur Respir J* 2007 Jun;29(6):1282-1283.

- (123) Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. *PLoS One* 2007 Jan 31;2(1):e183.
- (124) van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 1;180(1):49-58.
- (125) Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2008 Oct;34(ACS-6):1-13.
- (126) Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med* 2007 Jun;4(6):e192.
- (127) Perry S, Sanchez L, Yang S, Agarwal Z, Hurst P, Parsonnet J. Reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *Clin Vaccine Immunol* 2008 Mar;15(3):425-432.
- (128) Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical evaluation for diagnosing active TB disease and transitional change of two commercial blood tests. *Scand J Infect Dis* 2008;40(8):629-634.
- (129) Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology* 2008 May;13(3):468-472.
- (130) Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, Wong E, Fallstad R, Kawamura LM. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2006 Mar 15;6:47.
- (131) Sato S, Nagai H. The clinical application of quantiferon TB-2G: its usefulness and limitations. *Kekkaku* 2011 Feb;86(2):101-112.
- (132) Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 Jan;37(1):100-111.
- (133) Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007 Nov;30(5):945-950.
- (134) Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an Interferon- γ Release Assay with Tuberculin Skin Testing in HIV-infected Individuals. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007 April 01;175(7):737-742.

- (135) Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009 Mar;33(3):586-593.
- (136) Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan;67(1):84-90.
- (137) Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008 May;35(5):776-781.
- (138) Papay P, Eser A, Winkler S, Frantal S, Primas C, Miehsler W, et al. Factors impacting the results of interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Jan;17(1):84-90.
- (139) Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008 Nov;103(11):2799-2806.
- (140) Shovman O, Anouk M, Vinnitsky N, Arad U, Paran D, Litinsky I, et al. QuantiFERON-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009 Nov;13(11):1427-1432.
- (141) Gogus F, Gunendi Z, Karakus R, Erdogan Z, Hizel K, Atalay F. Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB gold in tube test in patients with chronic inflammatory diseases living in a tuberculosis endemic population. *Clin Exp Med* 2010 Sep;10(3):173-177.
- (142) Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Atagunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009 Dec;36(12):2675-2681.
- (143) Sellam J, Hamdi H, Roy C, Baron G, Lemann M, Puechal X, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007 Dec;66(12):1610-1615.
- (144) Sauzullo I, Mengoni F, Scrivo R, Valesini G, Potenza C, Skroza N, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube in human immunodeficiency virus infection and in patient candidates for anti-tumour necrosis factor-alpha treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Jul;14(7):834-840.

- (145) Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U, Ozen S, Kiraz S, Gurcan N, et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Nov;11(11):1177-1182.
- (146) Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 January 17.
- (147) Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan;67(1):84-90.
- (148) Pratt A, Nicholl K, Kay L. Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Jun;46(6):1035-1036.
- (149) Dinser R, Fousse M, Sester U, Albrecht K, Singh M, Kohler H, et al. Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Feb;47(2):212-218.
- (150) Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008 Jul;35(7):1271-1276.
- (151) Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Oct;27(10):907-913.
- (152) Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, Kurucz OS, Bartlett SJ, Abramson SB, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008 May;35(5):770-775.
- (153) Chen D, Shen G, Chen Y, Chen H, Hsieh C, Lan J. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNF α inhibitors: the utility of IFN γ assay. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012 February 01;71(2):231-237.
- (154) Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin Vaccine Immunol* 2007 Jul;14(7):880-885.

- (155) Tamborenea MN, Tate G, Mysler E, Debonis J, Schijedman A. Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2010 Mar;30(5):613-616.
- (156) Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasilias EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 Apr;2(4):309-313.
- (157) Case C , Appl R , Ellis E, Elwood K, Field S, Garrahan T, Jamieson F, Kettner J. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Updat. *CCDR Canada Communicable Disease Report* 2010 June 2010 .Volume 36 . ACS-5;36(ACS-5).
- (158) Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Aug 1;174(3):349-355.
- (159) Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2011 Jul;38(7):1234-1243.
- (160) Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002 Feb 27;287(8):991-995.
- (161) Solovic I, Sester M, Gomez Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal* 2010;36(5):1185.
- (162) Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Bull World Health Organ* 1982;60(4):555-564.
- (163) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 Aug 6;53(30):683-686.
- (164) Doherty S, Van Voorhees A, Lebwohl M, Korman N, Young M, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(2):209.
- (165) Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. Documento de consenso sobre el estudio de contactos de los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-6. .
- (166) Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res* 2010 Dec 3;11:169.

- (167) Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology* 1999 Feb;210(2):307-322.
- (168) Alcaide Fernandez de Vega, Esteban Moreno J , González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. *Micobacterias. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones SEIMC 2 a ed ; 2005 :Disponible en:www.seimc.es.*
- (169) Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005 Mar;25(3):564-569.
- (170) Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Cayla J, Dominguez JA, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008 Oct;44(10):551-566.
- (171) Garrigo M, Aragon LM, Alcaide F, Borrell S, Cardenosa E, Galan JJ, et al. Multicenter laboratory evaluation of the MB/BacT Mycobacterium detection system and the BACTEC MGIT 960 system in comparison with the BACTEC 460TB system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2007 Jun;45(6):1766-1770.
- (172) Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie* 2009 Jun;63(6):329-334.
- (173) Fonseca JE, Canhao H, Silva C, Miguel C, Mediavilla MJ, Teixeira A, et al. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006 Jul-Sep;31(3):247-253.
- (174) Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003 Aug;62(8):791.
- (175) Kavanagh PM, Gilmartin JJ, O'Donnell J, O'Flanagan D. Tumour necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the National TB Advisory Committee. *Ir Med J* 2008 Jan;101(1):6-7.
- (176) Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007 Nov 3;137(43-44):620-622.
- (177) Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009;23:1-70.
- (178) Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists? guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
- (179) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of

psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008 May;58(5):826-850.

(180) Kardos M, Kimball AB. Time for a change? Updated guidelines using interferon gamma release assays for detection of latent tuberculosis infection in the office setting. *J Am Acad Dermatol* 2012 Jan;66(1):148-152.

(181) Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jan;58(1):94-105.

(182) Sivamani RK, Goodarzi H, Garcia MS, Raychaudhuri SP, Wehrli LN, Ono Y, et al. Biologic Therapies in the Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Evidence-Based Basic Science and Clinical Review and a Practical Guide to Tuberculosis Monitoring. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012 Feb 5.

(183) Brown AJ, Leshner JL, Jr. Anti-tumor necrosis factor therapy and interpreting tuberculin skin tests. *J Am Acad Dermatol* 2009 May;60(5):e21-2.

(184) Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, Efthymiou A, Daskalopoulos G, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology* 2009;219(2):119-125.

(185) Goujon C, Gormand F, Gunera-Saad N, Dahel K, Vial T, Nicolas JF. The relevance of diagnostic criteria for latent tuberculosis before initiation of TNF-alpha inhibitors in psoriasis patients. *Ann Dermatol Venereol* 2010 Jun-Jul;137(6-7):437-443.

(186) Bassukas ID, Gaitanis G, Constantopoulos SH. Diagnosis of tuberculosis in patients with psoriasis: the need for a modified approach. *The European respiratory journal* 2011;38(1):231.

(187) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012 Mar;304(2):87-113.

(188) Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009 Oct;161(4):797-800.

(189) Fernández Torres RM, Paradela De La Morena S, Fonseca Capdevila E. Cribado de la infección tuberculosa en pacientes tratados con fármacos biológicos. *Piel* 2010 1;25(1):15-22.

(190) Amerio P, Amoruso F, Bardazzi F, Campanati A, Cassano N, Conti A, et al. The risk of tuberculosis infection in psoriasis patients treated with anti-tumour necrosis factor therapy. *J Dermatolog Treat* 2012 Jan 1.

- (191) Lima EVdA, Duarte A, Marques C, Benard G, Lorena V, Gomes Y. Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidate for receiving immunobiological drugs. *An Bras Dermatol* 2011;86(4):716.
- (192) Sanchez-Moya AI, Dauden E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Jun;25(6):730-733.
- (193) Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor- γ inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. Comprehensive screening and therapeutic guidelines for clinicians. *Br J Dermatol* 2009;160(1):8-15.
- (194) Chiu H, Hsueh P, Tsai T. Clinical experience of QuantiFERON(®) -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor blockers in Taiwan. *Br J Dermatol* 2011;164(3):553.
- (195) Long R, Ellis E, Canada. Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada, Canadian Lung Association, Canadian Thoracic Society. Canadian tuberculosis standards. : Public Health Agency; 2007.
- (196) Lecluse LL, Naldi L, Stern RS, Spuls PI. National registries of systemic treatment for psoriasis and the European 'Psonet' initiative. *Dermatology* 2009;218(4):347-356.
- (197) Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009 Mar;160(3):670-675.
- (198) Rivera R, Garcia-Doval I, Carretero G, Dauden E, Sanchez-Carazo J, Ferrandiz C, et al. BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report. *Actas Dermosifiliogr* 2011 Mar;102(2):132-141.
- (199) Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jun;64(6):1035-1050.
- (200) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):522-528.
- (201) Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2009. *Boletín epidemiológico semanal* 2010;18(22):213-216.

- (202) Huo R, Romanelli P. Etanercept therapy for psoriasis in a patient with active pulmonary tuberculosis. *American journal of clinical dermatology* 2010;11 Suppl 1:39.
- (203) Menter A, Reich K, Gottlieb AB, Bala M, Li S, Hsu MC, et al. Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol* 2008 Dec;7(12):1137-1146.
- (204) Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012:no-no.
- (205) Fortaleza GT, Brito Mde F, Santos JB, Figueiredo AR, Gomes P. Splenic tuberculosis during psoriasis treatment with infliximab. *An Bras Dermatol* 2009 Aug;84(4):420-424.
- (206) Kitamura G, Mehr N, Anderson N, Sirichotiratana M. A case of tuberculosis in a patient on Efalizumab and Etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J* 2009 Feb 15;15(2):11.
- (207) Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007 Nov 20;147(10):699-702.
- (208) Sanchez-Regana M, Dilme E, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Ferran M, et al. Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. *Actas Dermosifiliogr* 2010 Mar;101(2):156-163.
- (209) Gori A, Fabroni C, Prignano F, Lotti T. Unusual presentation of tuberculosis in an infliximab-treated patient--which is the correct TB screening before starting a biologic? *Dermatologic therapy* ;23 Suppl 1:S1.
- 210) Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis* 2007 Jun 1;195(11):1643-1650.
- (211) Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2008 Apr;58(4):947-952.
- (212) Gottlieb AB, Gordon K, Giannini EH, Mease P, Li J, Chon Y, et al. Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *J Drugs Dermatol* 2011 Mar;10(3):289-300.
- (213) Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): Results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2011 Sep 17.

- (214) Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2011 Oct 4.
- (215) Khader SA, Partida-Sanchez S, Bell G, Jelley-Gibbs DM, Swain S, Pearl JE, et al. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 2006 Jul 10;203(7):1805-1815.
- (216) Reinhardt RL, Hong S, Kang S, Wang Z, Locksley RM. Visualization of IL-12/23p40 In Vivo Reveals Immunostimulatory Dendritic Cell Migrants that Promote Th1 Differentiation. *The Journal of Immunology* 2006 August 01;177(3):1618-1627.
- (217) de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010 Nov;89(6):381-402.
- (218) Tabarsi P, Marjani M, Mansouri N, Farnia P, Boisson-Dupuis S, Bustamante J, et al. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency. *J Clin Immunol* 2011 Aug;31(4):537-539.
- (219) Umemura M, Yahagi A, Hamada S, Begum MD, Watanabe H, Kawakami K, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin infection. *J Immunol* 2007 Mar 15;178(6):3786-3796.
- (220) Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Feb;14(2):241-242.
- (221) Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 Aug;11(8):828-837.
- (222) Millet JP, Orcau A, de Olalla PG, Casals M, Rius C, Cayla JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. *J Epidemiol Community Health* 2009 Oct;63(10):799-804.
- (223) Lee JS, Song CH, Kim CH, Kong SJ, Shon MH, Suhr JW, et al. Depressed interleukin-12 production by peripheral blood mononuclear cells after in vitro stimulation with the 30-kDa antigen in recurrent pulmonary tuberculosis patients. *Med Microbiol Immunol* 2003 May;192(2):61-69.
- (224) Registro Regional de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid. Año 2008. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid Nº 12. Volumen 15. Diciembre 2009.
- (225) Aslanidis S, Pyrpassopoulou A, Douma S, Petidis K. Is it safe to readminister tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum* 2008 Jan;58(1):327-328.

- (226) Chogle AR, Mishra H, Deo SS. Concerns regarding the readministration of tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare: comment on the concise communication by Aslanidis et al. *Arthritis Rheum* 2008 Sep;58(9):2923-2924.
- (227) Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005 Mar 1;40(5):756-759.
- (228) Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to *Mycobacterium tuberculosis* after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 Sep;9(9):1057-1058.
- (229) Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007 Dec 1;45(11):1470-1475.
- (230) Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004 Jan 23;18(2):257-264.
- (231) Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005 Jul 15;41(2):201-208.
- (232) Grupo de Trabajo del PMIT. Diagnosis and treatment of tuberculosis in Spain: results of the Multicenter Project for Tuberculosis Research. *Med Clin (Barc)* 2001 Feb 10;116(5):167-173.
- (233) Garcovich S, Ruggeri A, D'Agostino M, Ardito F, De Simone C, Delogu G, et al. Clinical applicability of Quantiferon-TB-Gold testing in psoriasis patients during long-term anti-TNF-alpha treatment: a prospective, observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011.
- (234) Haddican MM, Koo JY. Is tuberculin skin testing reliable during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy? A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul;65(1):195-197.
- (235) Silva LC, Silveira GG, Arnone M, Romiti R, Geluk A, Franken KC, et al. Decrease in *Mycobacterium tuberculosis* specific immune responses in patients with untreated psoriasis living in a tuberculosis endemic area. *Arch Dermatol Res* 2010 May;302(4):255-262.
- (236) Bay ML, Lehrer A, Bressanelli A, Morini J, Bottasso O, Stanford J. Psoriasis patients have T-cells with reduced responsiveness to common mycobacterial antigens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998 May;21(1):65-70.
- (237) Bassukas ID, Kosmidou M, Gaitanis G, Tsiouri G, Tsianos E. Patients with psoriasis are more likely to be treated for latent tuberculosis infection prior to biologics than patients with inflammatory bowel disease. *Acta Derm Venereol* 2011 Jun;91(4):444-446.

- (238) Alcaide Megias J, Altet Gomez MN, Canela-Soler J, Pina Gutierrez JM, Mila Auge C, de Souza Galvao ML, et al. A study of the tuberculous infection in adults. *Rev Clin Esp* 2003 Jul;203 (7):321-328.
- (239) Casas S, Andreu A, Juanola X, Bordas X, Alcaide F, Moure R, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- γ release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(1):57.
- (240) Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J Invest Dermatol* 2007 Aug;127(8):1915-1922.
- (241) Dogan B, Harmanyeri Y. Intradermal antigen tests and the Koebner phenomenon in psoriasis. *Int J Dermatol* 1997 Apr;36(4):263-265.
- (242) Piaserico S, Dan G, Peserico A. Koebner phenomenon in psoriasis induced by Mantoux test. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009;23(9):1103.
- (243) Sahin GO, Akyol M, Ozcelik S. An unusual Koebner phenomenon secondary to PPD with pustular and arthropathic psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007 Sep-Oct;17(5):446.
- (244) Mendez J, Garcia I, Escudero G, Marcos M, Sanchez A, Cabrerizo S. Generalized pustular psoriasis induced by tuberculin testing. *Actas Dermosifiliogr* 2007 Sep;98(7):507-508.
- (245) Richards NM, Nelson KE, Batt MD, Hackbarth D, Heidenreich JG. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1979 Jul;120(1):59-65.
- (246) Santín M. Diagnóstico y prevención de tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, ¿alguna novedad?. *Reumatol Clin* 2008;4(6):217-219 2008;4(6):217-219.
- (247) Casas S, Munoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB Gold In-Tube Test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl* 2011 Oct;17(10):1205-1211.
- (248) Lamb SR. Methotrexate and reactivation tuberculosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 Sep;51 (3):481-482.
- (249) Binymin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001 Mar;40(3):341-342.
- (250) John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002 Dec;17(4):274-283.
- (251) Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol* 2005 Mar-Apr;4(2):189-194.

- (252) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005 Jun;52(6):1766-1772.
- (253) John H, Buckley C, Koh L, Obrenovic K, Erb N, Rowe IF, et al. Regional survey of tuberculosis risk assessment in rheumatology outpatients commencing anti-TNF-alpha treatment in relation to British Thoracic Society guidelines. *Clin Med* 2009 Jun;9(3):225-230.
- (254) Ena J, Valls V. Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2005 March 01;40(5):670-676.
- (255) Raychaudhuri S, Shmerling R, Ermann J, Helfgott S. Development of active tuberculosis following initiation of infliximab despite appropriate prophylaxis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 May;46(5):887-888.
- (256) Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, Cagatay P, Gulbaran Z, Gul A, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* 2010 Sep;30(11):1459-1463.
- (257) Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Oct;10(10):1127-1132.
- (258) Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Jun;14(6):701-707.
- (259) Comstock GW, Baum C, Snider DE, Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979 May;119(5):827-830.
- (260) Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL, Luttig MM, Fielding KL, Churchyard GJ. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS* 2010 Nov;24 Suppl 5:S29-36.
- (261) Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, Curtis JR, Kavanaugh A, Kremer JM, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Sep;69(9):1612-1617.
- (262) Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159(2):274-285.
- (263) Leak AM, Rincon-Aznar B. Hepatotoxicity associated with etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008 Nov;35(11):2286-2287.

- (264) Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, Ponz de Leon M, Roncucci L. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med* 2010 Jun;5(3):193-200.
- (265) Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010 May;15(4):603-622.
- (266) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006 Dec;298(7):321-328.
- (267) Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009 Oct;51(4):758-764.
- (268) Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess Mortality Related to Alcohol and Smoking Among Hospital-Treated Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol* 1999 December 1;135(12):1490-1493.
- (269) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated With Isoniazid Preventive Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999 March 17;281(11):1014-1018.
- (270) Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Sert M, Kocabas A. Isoniazid intervention for latent tuberculosis among 86 patients with rheumatologic disease administered with anti-TNFalpha. *Clin Rheumatol* 2007 Nov;26(11):1867-1870.
- (271) Bray MG, Poulain C, Dougados M, Gossec L. Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. *Joint Bone Spine* 2010 Mar;77(2):135-141.
- (272) Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Saf* 1995 Jan;12(1):1-25.
- (273) Tsankov N, Grozdev I. Rifampicin--a mild immunosuppressive agent for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2011 Apr;22(2):62-64.
- (274) Redighieri IP, Maia TdC, Nadal MA, Caliman TRL, Ruiz, Maria de Fátima Maklouf Amorim, Petri V. Psoríase eritrodérmica com regressão após profilaxia com isoniazida e terapia antidepressiva: relato de caso. *An Bras Dermatol* 2011;86(4):141-143.
- (275) Oon HH, Chong WS, Liew CF. Indeterminate results on the interferon-γ release assay for tuberculosis screening should not be ignored. *Br J Dermatol* 2008;159(4):992-993.
- (276) Park JJ, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, et al. Psoriasiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasma-cytoid dendritic cells. *Acta Derm Venereol* 2010 May;90(3):305-306.
- (277) Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim T, Yoo D. Positive Conversion of Tuberculin Skin Test and Performance of Interferon Release Assay to Detect Hidden Tuberculosis Infection During Anti-

Tumor Necrosis Factor Agent Trial. *The Journal of Rheumatology* 2009 October 01;36(10):2158-2163.

(278) Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008 Jun 15;59(6):800-806.

(279) Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS medicine* 2011;8(3):e1001012.

(280) Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Archivos de Bronconeumología* 2011.

(281) Sauzullo I, Mengoni F, Scrivo R, Valesini G, Potenza C, Skroza N, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube in human immunodeficiency virus infection and in patient candidates for anti-tumour necrosis factor-alpha treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Jul;14(7):834-840.

(282) Sempau L, Gonzalez-Sixto B, Sanchez-Sambucetty P, de Morales JM, Perez-Bustillo A, Rodriguez-Prieto MA. Double screening for latent tuberculosis infection in patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha. *Arch Dermatol* 2011 Oct;147(10):1233-1234.

(283) Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 2012 Jan;67(1):62-70.

(284) Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Aug 1;174(3):349-355.

(285) Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Oct 1;174(7):831-839.

(286) Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R114.

(287) Silva L, Geluk A, Arnone M, Romiti R, Franken K, Duarte A, et al. Infliximab partially impairs the anti-*Mycobacterium tuberculosis* immune responses of severe psoriasis patients with positive tuberculin skin-test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May 30.

(288) Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon- γ Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 September 1;172(5):631-635.

- (289) Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jun;58(6):1031-1042.
- (290) Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis with Biologic Agents. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2009;100(5):386-413.
- (291) Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P, Mertsoylu M, Gulbaran Z, Yildiz R, et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int* 2011 Sep;31(9):1147-1151.
- (292) Smith MD, Smith A, O'Donnell J, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Impaired delayed type cutaneous hypersensitivity in rheumatoid arthritis reversed by chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1989 Feb;48(2):108-113.
- (293) Joven BE, Almodovar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis* 2006 May;65(5):699.
- (294) Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009 Feb;28(2):167-172.
- (295) Fuchs I, Inbal, Avnon L, Freud T, Tamar, Abu-Shakra M, Mahmoud. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009 Feb 01(2):167-172.
- (296) Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. Infliximab does not suppress the tuberculin skin test (purified protein derivative). *J Rheumatol* 2007 Mar;34(3):474-480.
- (297) Bean AG, Roach DR, Briscoe H, France MP, Korner H, Sedgwick JD, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999 Mar 15;162(6):3504-3511.
- (298) Tamborenea MN, Tate G, Mysler E, Debonis J, Schijedman A. Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2010 Mar;30(5):613-616.
- (299) Ringrose JS, Sanche SE, Taylor-Gjevre RM. Detecting latent tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2011 Sep-Oct;29(5):790-794.
- (300) Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jan;159(1):15-21.
- (301) Gordin FM, Perez-Stable EJ, Flaherty D, Reid ME, Schechter G, Joe L, et al. Evaluation of a third sequential tuberculin skin test in a chronic care population. *Am Rev Respir Dis* 1988 Jan;137(1):153-157.

- (302) GRZYBOWSKI S, ALLEN EA. The Challenge of Tuberculosis in Decline. a Study Based on the Epidemiology of Tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis* 1964 Nov;90:707-720.
- (303) Arias Guillen M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol* 2011 Oct;47(10):521-530.
- (304) Gordin FM, Perez-Stable EJ, Reid M, Schecter G, Cosgriff L, Flaherty D, et al. Stability of positive tuberculin tests: are boosted reactions valid? *Am Rev Respir Dis* 1991 Sep;144(3 Pt 1):560-563.
- (305) Perez-Stable EJ, Slutkin G. A demonstration of lack of variability among six tuberculin skin test readers. *Am J Public Health* 1985 Nov;75(11):1341-1343.

X. ANEXO I

ANEXO I

Como resultado de la presente tesis doctoral se han llevado a cabo las siguientes publicaciones:

- Sánchez-Moya, A. and Daudén, E. Diagnosing latent tuberculosis infection in patients with psoriasis under antitumour necrosis factor- α treatment: every new solution breeds new doubts. *British Journal of Dermatology*.2011 Jan;164(1):208-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10028.x
- Sánchez-Moya, A. and Dauden, E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*(2011), 25: 730–733. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03836.x

Como documentación complementaria se han elaborado los siguientes trabajos que se encuentran en proceso de revisión editorial:

- Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis:
A study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in Spain. BIOBADADERM registry.
- Tuberculosis rescreening in psoriatic patients under continuous biological therapy. Does the treatment modify the tuberculin skin test response?
- Peripheral lymph node recurrence of tuberculosis after ustekinumab treatment. Just an observer or another player in the game.
- Isoniazid therapy for latent tuberculosis in psoriatic patients receiving biological agents: is it safe and efficacious?

